

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 9/22, 47/34, 47/36		(11) 国際公開番号 A1	WO 94/06414
		(43) 国際公開日	1994年3月31日 (31.03.1994)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) (77) 国際公開書類		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01297 (22) 国際出願日 1993年9月10日 (10. 09. 93) (30) 優先権データ 特願平4/274979 1992年9月18日 (18. 09. 92) JP 特願平5/165263 1993年6月8日 (08. 06. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 迫 和博 (SAKO, Kazuhiko) [JP/JP] 〒425 静岡県焼津市東小川4丁目7番7号 Shizuoka, (JP) 中嶋 寛 (NAKASHIMA, Hiroshi) [JP/JP] 〒422 静岡県静岡市見瀬28番地2 Shizuoka, (JP) 澤田豊博 (SAWADA, Toyohiro) [JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市小石川町3丁目12番14号 Shizuoka, (JP) 岡田 昭 (OKADA, Akira) [JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市泉町12番地6 Shizuoka, (JP) 福井宗夫 (FUKUI, Muneo) [JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市南駿河台5丁目13番14号 Shizuoka, (JP)		(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SK, UA, US, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG,) 添付公開書類	国際調査報告書
(54) Title : SUSTAINED-RELEASE HYDROGEL PREPARATION			

(54) 発明の名称 ハイドロゲル徐放性製剤

(57) Abstract

A sustained-release hydrogen preparation comprising at least one drug, an additive for making water penetrate into the preparation and a macromolecular substance which forms hydrogel. It can nearly completely gel when it stays in the upper parts of the digestive tract, i.e. the stomach and small intestine, and can release the drug in the lower part thereof, i.e. the colon. The preparation enables the drug to be well dissolved and absorbed even in the colon, thus achieving a stable sustained-release effect.

(57) 要約

少なくとも（1）一種以上の薬物、（2）製剤内部に水を浸入させるための添加剤、および（3）ハイドロゲルを形成する高分子物質からなり、消化管上部の胃および小腸滞留中に製剤がほぼ完全にゲル化する能力を有し、かつ消化管下部の結腸において薬物の放出能を有するハイドロゲル徐放性製剤である。本発明製剤は、結腸においても良好に薬物が溶出・吸収され安定した徐放効果が達成される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	CS チェコスロヴァキア	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	CZ チェコ共和国	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバードス	DE ドイツ	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	DK デンマーク	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	ES スペイン	LU ルクセンブルグ	SD スーダン
BG ブルガリア	FI フィンランド	LV ラトヴィア	SE スウェーデン
BJ ベナン	FR フランス	MC モナコ	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GA ガボン	MG マダガスカル	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GB イギリス	ML マリ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MN モンゴル	TD チャード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	MR モーリタニア	TG トーゴ
CG コンゴー	HU ハンガリー	MW マラウイ	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	NE ニジェール	US 米国
CI コート・ジボアール	IT イタリー	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CM カメルーン	JP 日本	NO ノルウェー	VN ベトナム
CN 中国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュージーランド	

明 細 書

ハイドロゲル徐放性製剤

5 技術分野

本発明は薬物を長時間に渡り放出することを可能とした徐放性製剤に関する。更に詳しくは、消化管上部のみならず消化管下部の結腸においても良好な薬物の放出を可能としたハイドロゲル徐放性製剤に関する。

10

背景技術

従来、薬物の徐放化を行うことを目的として種々のハイドロゲル製剤が提唱されてきた。これらの一例として、例えば、特開昭62-120315号公報には薬物とハイドロゲル形成能のある水溶性高分子と腸溶性コーティング基剤を形成圧縮したものが、特開昭63-215620号公報には、薬物と水溶性高分子物質からなる核に水溶性高分子物質を基剤とする外層からなるハイドロゲル製剤、また特公昭40-2053号公報には、薬物とエチレンオキサイド高重合物、更に必要に応じて親水性物質等を含有する持続性製剤等が知られている。

15

しかしながら、これらの薬剤は、いずれも胃、小腸といった消化管上部に滞留している間に持続的な薬物の放出を行うことを目的としており、結腸等といった水分の少い消化管下部での薬物の放出を目的としてはいない。即ち、消化管内で下降しながら薬物が放出・吸収されていく徐放性製剤では、消化管上部での薬物の吸収性、放出性が生物学的利用能に大きな影響を与えるが、結腸においては、少ない水分量、老廃内容物等の影響により、従来、薬物放出は、困

20

25

難と考えられており、薬物放出性についての研究は殆どされていなかった（日本薬剤学会第6年会講演要旨集（平成2年）、30頁、Pharm. Tech, Japan 8(1), (1992), 41頁）。

更に、薬物自体の生物学的半減期も徐放性製剤を検討するに際し
5 重要な因子となるが、薬物自体の半減期が短い薬物については、十分な徐放化は困難であると考えられてきた（月刊薬事25（11）, (1983), 29頁）。

発明の開示

10 本発明者等は、薬物の徐放化研究において胃、小腸といった消化管上部に滞留中に、製剤内部まで水分を吸収し、ほぼ完全にゲル化した状態で消化管下部へ移行させることにより、水分の少ない結腸においても薬物を放出できることを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は、少なくとも（1）一種以上の薬物、（2）製剤
15 内部まで水を浸入させるための添加剤、および（3）ハイドロゲルを形成する高分子物質からなり、消化管上部の胃および小腸滞留中に製剤がほぼ完全にゲル化する能力を有し、かつ結腸において薬物の放出能を有するハイドロゲル徐放性製剤である。

尚、本発明において製剤がほぼ完全にゲル化した状態とは、製剤
20 の約70%好ましくは約80%以上がゲル化した状態をいう。

本発明の徐放性製剤は、結腸をも吸収部位として利用することにより、薬物の吸収時間を大幅に延長できることから安定した薬物血
25 中濃度を達成できる。即ち、本発明の製剤は、消化管上部に滞留中に水分を吸収し、ほぼ完全にゲル化し、製剤表面が浸蝕を受けながら、消化管下部へ移行し、更に浸蝕を受け薬物を放出し続けるため、水分の少ない結腸においても良好な且つ持続的な薬物吸収が達成さ

れる。

本発明の徐放性製剤を更に詳細に説明すると以下の通りである。

本発明製剤に適用される一種以上の薬物としては、徐放化を目的とした薬物であれば、特に制限はない。

5 代表的な薬物としては、インドメタシン、ジクロフェナック、ジ
クロフェナックNa、コデイン、イブプロフェン、フェニルブタゾン、
オキシフェンブタゾン、メピリゾール、アスピリン、エテンザミド、
アセトアミノフェン、アミノピリン、フェナセチン、臭化ブチルス
コポラミン、モルヒネ、エトミドリン、ペントゾシン、フェノプロ
10 フエンカルシウム等の消炎、解熱、鎮痙または鎮痛薬、イソニアジ
ド、塩酸エタントール等の抗結核薬、硝酸イソソルビド、ニトロ
グリセリン、ニフェジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ニカルジピン、
ジピリダモール、アムリノン、塩酸インデノロール、塩酸ヒドララ
ジン、メチルドーパ、フロセミド、スピロノラクトン、硝酸グアネ
15 チジン、レセルピン、塩酸アモスラロール等の循環器官用薬、塩酸
クロルプロマジン、塩酸アミトリプチリン、ネモナブリド、ハロペ
リドール、塩酸モペロン、ペルフェナジン、ジアゼパム、ロラゼパ
ム、クロルジアゼポキシド等の抗精神薬、マレイン酸クロルフェニ
ラミン、塩酸ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬、硝酸チアミ
ン、酢酸トコフェノール、シコチアミン、リン酸ピリドキサール、
20 コバマミド、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド等のビタミン薬、
アロプリノール、コルヒチン、プロベネジド等の痛風薬、アモバル
ビタール、ブロムワレリル尿素、ミダゾラム、抱水クロラール等の
催眠鎮静薬、フルオロウラシル、カルモフル、塩酸アクラルビシ
25 ン、シクロホスファミド、チオテパ等の抗悪性腫瘍薬、フェニルブ
ロパノールアミン、エフェドリン類等の抗うつ血薬、アセトヘキサ

ミド、インシュリン、トルブタミド等の糖尿病薬、ヒドロクロロチアジド、ポリチアジド、トリアムテレン等の利尿薬、アミノフィリン、フマル酸フォルモテロール、テオフィリン等の気管支拡張薬、リン酸コデイン、ノスカピン、リン酸ジメモルファン、デキストロメトルファン等の鎮咳薬、硝酸キニジン、ジキトキシン、塩酸プロパフェノン、プロカインアミド等の抗不整脈薬、アミノ安息香酸エチル、リドカイン、塩酸ジブカイン等の表面麻酔薬、フェニトイントン、エトスクシミド、プリミドン等の抗てんかん薬、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、ベタメタゾン等の合成副腎皮質ステロイド類、ファモチジン、塩酸ラニチジン、シメチジン、スクラルファート、スルピリド、テプレノン、プラウノトール等の消化器官用薬、インデロキサジン、イデベノン、塩酸チアブリド、塩酸ビフェメラン、ホパテン酸カルシウム等の中枢神経系用薬、プラバスタチンナトリウム等の高脂血症治療剤、塩酸アンピシリンフタリジル、セフォテタン、ジョサマイシン等の抗生物質等があげられる。これらの薬物の中で特に代表的なものは、塩酸ニカルジピンである。なお、生物学的半減期の短い薬物であってもよい。薬物の量は薬効を呈する量であれば如何程でもよいが、通常は製剤全体の85重量%以下、好ましくは80重量%以下である。

これらの薬物は、水分の少い結腸においても吸収させやすくするため、その溶解性を良好にしておくことが好ましい。溶解性を改善する方法（可溶化処理）としては、ハイドロゲル製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤例えは高分子（ハイ

ドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 、ポリビニルピロリドン (PVP) 、ポリエチレングリコール (PEG) 等の水溶性高分子、カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC) 、ハイドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) 、メタアクリル酸メチル - メタアクリル酸共重合体 (オイドラギット L, S、商品名; ローム・アンド・ハース社製) 等の腸溶性高分子) との固体分散体を形成する方法が挙げられる。薬物が塩基性物質の場合はクエン酸、酒石酸等の有機酸を添加する方法も挙げられる。更に必要により、可溶性の塩にする方法、サイクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法等も採用できる。可溶化の手段は、目的とする薬物に応じて適宜変更できる

[「最近の製剤技術とその応用 I」、内海勇ら、医薬ジャーナル 157 - 159 (1983) 及び「薬学モノグラフ No. 1, 生物学的利用能」、永井恒司ら、ソフトサイエンス社、78-82 (1988)]。

このうち、好ましくは、薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用される (特開昭 56-49314 号, F R 2460667 号)。

次に、本発明製剤の製剤内部まで水を浸入させるための添加剤 (以下、この製剤内部まで水を浸入させるための添加剤を親水性基剤という) としては、この親水性基剤 1 g が溶解するのに必要な水の量が 20 ± 5 °C 下で 5 ml 以下、好ましくは 4 ml 以下のものであり、水への溶解性が高い程、製剤中に水を浸入させる効果が高い。このような親水性基剤としては、例えば、ポリエチレングリコール (PEG; 例えば、商品名 PEG400, PEG1500, PEG4000, PEG6000, PEG20000 日本油脂社製) 、ポリビニルピロリドン (PVP; 例えば、商品名 PVP K30 BASF 社製) のような水溶性の高い高分子や、D-ソルビトール、キ

シリトール等の糖アルコール類、白糖、無水マルトース、D-フルクトース、デキストラン（例えばデキストラン40）、ブドウ糖等の糖類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（HCO；例えばCremophor RH40 BASF 社製、HCO-40, HCO-60 日光ケミカルズ社製）、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（例えばプルロニックF68 旭電化社製等）またはポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル（Tween；例えばTween80 関東化学社製）等の界面活性剤や塩化ナトリウム、塩化マグネシウム等の塩類あるいはクエン酸、酒石酸等の有機酸、グリシン、β-アラニン、塩酸リジン等のアミノ酸類、メグルミン等のアミノ糖類である。

特に好ましいものとしては、PEG6000, PVP, D-ソルビトール等が挙げられる。

この親水性基剤の割合は、薬物の特性（溶解性、治療効果等）並びにその含有量、親水性基剤の溶解性、ハイドロゲルを形成する高分子の特性、あるいは、投与時の患者の状態等種々の因子により左右されるが、製剤が消化管上部に滞留する間にはほぼ完全にゲル化ができる程度の割合が好ましい。製剤が消化管上部に滞留する時間は、種によって異なり、又個体差もあるが、イヌでは投与後約2時間、ヒトでは、投与後約4～5時間である（Br. J. clin. Pharmac, (1988) 26, 435-443）。ヒトの場合であれば投与後4～5時間で製剤がほぼ完全にゲル化ができる程度の割合が好ましい。一般的には、製剤全体に対して、5～80重量%、好ましくは5～60重量%程度である。

親水性基剤の含量は、その含量が少ないとゲル化が内部にまで進まず、結腸での放出が十分ではない。一方、含量が多すぎると短時間でゲル化が進むが、ゲルが崩れやすく、薬物の溶出が早まり、十分な徐放化が達成できない恐れがあり、又、基剤の量も多くなること

から製剤自体が大型化する等の欠点を有する。

次にハイドロゲルを形成する高分子物質としては、本発明製剤がほぼ完全にゲル化された状態で、食物消化に伴う消化管の収縮運動に耐え、ある程度の形状を保ったまま消化管下部の結腸に移行し得る程度の、ゲル化時の粘度等の性状を有することが必要である。

本発明製剤に適用できるハイドロゲルを形成する高分子物質としては、ゲル化時の粘度が高いものが好ましい。例えば、1%水溶液(25°C)の粘度が1000cps以上を有するものが特に好ましい。

また、高分子物質の性状はその分子量に依存し、本発明製剤に適用可能なハイドロゲルを形成する高分子物質としてはより高分子量のものが好ましく、平均分子量200万以上更に好ましくは平均分子量400万以上のものが挙げられる。

このような高分子物質としては、例えば分子量200万以上のポリエチレンオキサイド(PEO)(例えば、商品名Polyox WSR-303(平均分子量:700万、粘度:7500-10000cps(1%水溶液25°C))、Polyox WSR Coagulant(平均分子量500万、粘度:5500-7500cps(同))、Polyox WSR-301(平均分子量:400万、粘度:1650-5500cps(同))、Polyox WSR-N-60K(平均分子量:200万、粘度:2000-4000cps(2%水溶液25°C))いずれもユニオンカーバイド社製)、ハイドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(例えば商品名メトローズ90SH100000(粘度:4100-5600cps(1%水溶液20°C))、メトローズ90SH50000(粘度:2900-3900cps(同))、メトローズ90SH30000(粘度:25000-35000cps(2%水溶液20°C))いずれも信越化学社製)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)(例えば、商品名サンローズF-150MC(平均分子量:20万、粘度1200-1800cps(1%水溶液25°C))、サンローズF-1000MC

(平均分子量：42万、粘度8000-12000cps (同)) 、サンローズF-300MC (平均分子量：30万、粘度2500-3000cps (同))日本製紙社製) 、ハイドロキシエチルセルロース (HEC) (例えば、商品名 HECダイセルSE850 (平均分子量：148万、粘度 2400-3000cps (1%水溶液 25°C)) 、HECダイセルSE900 (平均分子量：156万、粘度4000-5000cps (同)) ダイセル化学工業社製) 、もしくはカルボキシビニルポリマー (例えばカーボポール940 (平均分子量約250万) B.F. Goodrich Chemical 社製) 等が挙げられる。

好ましくは平均分子量200万以上のPEO である。長期間、例えば12時間以上の放出の持続を必要とする場合にはより高分子、好ましくは平均分子量400万以上もしくはより粘度の高い、好ましくは1%水溶液25°Cの粘度が3000cps 以上である高分子が好適なものとして挙げられる。

これらのハイドロゲルを形成する高分子物質は、一種もしくは二種以上を混合して用いることができる。又、二種以上の高分子物質からなり、全体として上記本発明に適する性状を有する混合物も本発明のハイドロゲルを形成する高分子物質として好適に用いることができる。

ヒトにおいて、結腸における薬物の放出能を有するためには、投与後少なくとも6～8時間経過時、更に好ましくは12時間以上経過時において結腸中にゲル化された製剤の一部が残存していることが必要である。

このような性状を有するハイドロゲル製剤を形成するには、製剤の大きさ、高分子物質の種類、薬物および錠剤中に水を浸入させるための添加剤の性質、含有量等によっても異なるが、一般的には一錠 600mg以下の製剤において、ハイドロゲルを形成する高分子物質

5 を製剤全体に対する配合割合としては10～95重量%、好ましくは15～90重量%、又、製剤一錠当たりの配合量としては、一錠中に70mg以上、好ましくは100 mg以上含有することが好ましい。これより少ない量では長期間に亘る消化管内での浸蝕に耐えられず、十分な徐放化が達成されない可能性がある。

上記本発明製剤の親水性基剤、ハイドロゲルを形成する高分子物質（以下ハイドロゲル形成基剤という）の種類及び配合量については、以下の実験によりその有用性を確認した。

10 実験例（親水性基剤並びにハイドロゲル形成基剤の種類および配合量について）

（1）本発明ハイドロゲル徐放性製剤の経時的なゲル形成速度
試料

15 ハイドロゲル形成基剤Polyox WSR-303（以下POLYOX303 という）100 重量部に対して、親水性基剤PEG6000 を150 重量部配合し、乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 1 ton/杵で打錠し、直径8.0 mm、一錠重量200 mgの錠剤を得た。

ゲル形成試験

試験液として日本薬局方12改正（以下、日局）(The Pharmacopoeia of Japan XII) 崩壊試験法第2液を用い、日局溶出試験法第2法（パドル法）によりパドル回転速度25rpm で試験を行った。各時間毎に錠剤を取り出し、ゲル層を剥離後、ゲル化していない部分の直径（D_{obs}）を測定した。D_{obs}より、ゲル化率（G）を算出した（表1、図1、数式1）。

25 ここに、ゲル化率とは錠剤中のゲルを形成した部分の割合を示す。ゲル化率を算出する方法は、特に限定しないが、例えば下記算出方法が挙げられる。

算出方法は、錠剤を一定時間湿潤させた後、ゲル化していない部分の体積（または重量）を測定し、試験開始前の錠剤の体積（または重量）から減じて求める方法である。

具体的には、一定時間湿潤させた錠剤のゲル層を剥離し、ゲル化していない部分の直径（または厚み）を測定し、式1を用いて算出する方法が挙げられる。同様に、後記式2から求めてもよい。

さらには、ゲル層とゲル形成していない部分の強度の差を利用して、一定圧力をかけたときの直径（または厚み）をゲル化していない部分の直径（または厚み）とみなして、式1より算出すること 10 ができる。

表1
ゲル形成試験結果

	試験時間 (h)	D obs (mm)	G (%)
15	0	8.0±0.0	0
	0.5	6.8±0.03	37.9±0.7
	1.0	5.8±0.2	61.1±1.8
	2.0	4.0±0.05	87.9±0.4
	3.0	2.0±0.0	98.4±0.0
	4.0	0.0	100
	5.0	0.0	100

(n = 3, mean±s.e)

数式1

25 ゲル化率 (G, %) = $(1 - \frac{(D_{obs})^3}{(D_{ini})^3}) \times 100$

D obs : 試験開始後、ゲル化していない部分の直径

D_{ini} : 試験開始前の製剤の直径

試験結果

親水性基剤として、PEG6000 を含むハイドロゲル錠は、ほぼ一定の速度で内径が縮小し、ゲル化が進行した。試験開始 2 時間ではほぼ 5 完全に（80%以上）ゲル化した。

（2）親水性基剤の含有量について

試料

ハイドロゲル形成基剤POLYOX303 100重量部に対して、親水性基剤PEG6000 を 0 重量部から150 重量部以下の割合で配合し、乳鉢中 10 で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 1 ton/杵で打錠し、直径 8.0 mm、一錠重量200 mgの錠剤を得た。

ゲル形成試験

試験液として日局崩壊試験法第 2 液を用い、日局溶出試験法第 2 法（パドル法）によりパドル回転速度25rpm で試験を行った。各時 15 間毎に錠剤を取り出し、ゲル層を剥離後、ゲル化していない部分の 直径（D_{obs}）を測定した。D_{obs} より、ゲル化率（G）を算出した（表 2、図 2）。

表 2
ゲル形成試験結果

5	処方比 POLYOX 303 : PEG 6000	G (%)	
		2 h	4 h
	100 : 0	29.7 ± 2.9	50.5 ± 1.4
	100 : 5	44.2 ± 5.2	78.0 ± 2.1
	100 : 10	52.3 ± 2.5	83.9 ± 0.5
	100 : 15	84.6 ± 0.5	91.2 ± 2.0
10	100 : 25	84.6 ± 0.6	N. T.
	100 : 50	85.2 ± 0.6	N. T.
	100 : 100	87.1 ± 0.2	N. T.
	100 : 150	87.9 ± 0.4	100.0 ± 0.0
N. T. ; Not Tested		(n = 3, mean ± s. e)	

15 試験結果

親水性基剤PEG6000 を15重量部（錠剤重量の13.0%）配合することにより、2時間で80%以上ゲル化することが示された。また、親水性基剤PEG6000 を10重量部（錠剤重量の9.1%）配合することにより、4時間で80%以上ゲル化することが示された。

20 (3) 親水性基剤のスクリーニング

試料

ハイドロゲル形成基剤POLYOX303 100重量部に対して、各種親水性基剤100重量部を配合し、乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧1ton/杵で打錠し、直径8.0 mm、一錠重量200 mgの錠剤を得た。

25

ゲル形成試験

試験液として日局崩壊試験法第2液を用い、日局溶出試験法第2法（パドル法）によりパドル回転速度25rpmで試験を行った。試験開始2時間後に錠剤を取り出し、ゲル層を剥離後、ゲル化していない部分の直径（D_{obs}）を測定した。D_{obs}より、ゲル化率（G）を算出した（表3、図3）。

表3

ゲル化率に及ぼす各種添加剤の溶解性の影響

添加剤	溶解性（注）	G (%)
無添加		29.7±2.9
Lactose	8 ml	24.4±1.9
D-Mannitol	6 ml	26.8±1.9
Inositol	〃	42.0±1.5
Glycine	4 ml	80.9±0.7
PEG20000	〃	86.2±0.3
Pluronic F68*	〃	95.1±0.4
PVP K30	2 ml	82.2±2.5
Dextran40	〃	85.9±1.0
Meglumine	〃	93.4±0.8
Dextrose Anhydrous	〃	94.2±1.5
Lysine-HCl	〃	95.1±1.3
β-Alanine	〃	99.3±0.2
PEG6000	1 ml	87.1±0.2
Citric acid	〃	93.2±0.3
Maltose Anhydrous	〃	93.7±0.7
Xylitol	〃	94.0±1.4
Sucrose	〃	94.2±1.1
D-Sorbitol	〃	97.0±0.4
D-Fructose	〃	100

25 *Polyoxyethylene[160]Polyoxypropylene[30]Glycol
(n=3, Mean±S. E.)

(注) 1 g が溶解するのに必要な水の量 (20±5 °C) 、
日局通則溶解性の測定方法に準ずる。

試験結果

添加剤 1 g を溶解するのに必要な水の量がそれぞれ 6 ml または 8 ml の溶解性を有する D-マンニトールおよび乳糖を添加した場合、 POLYOX 303 単独時とほぼ同等のゲル化率を示し、 錠剤内部までゲル化させる効果は小さいことが示された。

2 時間で 80% 以上ゲル化させる為の親水性基剤としてはグリシン、 PVP K30 、 PEG6000 、 D-ソルビトール等溶解性の高い基剤（少なくとも添加剤 1 g が溶解するのに必要な水の量が 5 ml 以下、 好ましくは 4 ml 以下）が適当であることが判明した。

10 (4) ハイドロゲル形成基剤の検討

アセトアミノフェン及び塩酸ニカルジピン (Pd) をモデル薬物とし、 徐放性製剤として必要なハイドロゲル形成基剤配合量および分子量について検討した。

その 1. 好適配合量についての検討

15 ゲル形成基剤の配合量と溶出挙動との関係を調べた。

① アセトアミノフェン

表 4

処方 (mg)						
20	アセトアミノフェン	50	50	50	50	50
	PEG6000	50	50	50	50	50
	POLYOX303	40	50	100	150	300
重量 (mg)		140	150	200	250	400
直径 (mm)		6.5	7.0	8.0	8.5	9.5

25 表 4 に示す成分を乳鉢中で混合し、 オイルプレスを用いて、 打錠圧 1 ton/杵で打錠し、 錠剤（アセトアミノフェン 50 mg 含有）を得た。

② 塩酸ニカルジピン (Pd)

Pd 1 重量部、HCO-60 0.2重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5E、信越化学社製) 0.4 重量部を水-メタノール混液 (1 : 9) に溶解し、スプレードライヤーを用いて、噴霧乾燥したもの5を、スプレードライ品1とした。

表 5

		処方 (mg)							
		スプレードライ品1	128	128	128	128	128	128	128
10		PEG6000	32	32	32	32	32	32	32
		POLYOX303	64	96	120	160	200	240	320
		重量 (mg)	224	256	280	320	360	400	460
		直徑 (mm)	8.5	8.5	8.5	9.0	9.0	9.5	10.0

表5に示す成分を乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠15圧1ton/杵で打錠し、錠剤 (Pd 80mg含有)を得た。

溶出試験

試験液として日局崩壊試験法第1液もしくは第2液を用いて日局溶出試験法第2法 (パドル法) によりアセトアミノフェン及び塩酸20ニカルジピン (Pd) のモデル製剤につき、試験を行った。各時間毎にサンプリングを行い、溶液中の薬剤量はUV法により測定した (図4、図5)。

試験結果

ハイドロゲル形成基剤POLYOX303の含有量により溶出速度をコントロールすることが可能であった。主薬としてアセトアミノフェン25 50mgを用いた場合、POLYOX303 含量100 mg (錠剤重量の50%) 以上配合することにより、高攪拌下 (パドル回転速度200rpm、pH6.8)

においても12時間以上放出を持続させることが可能であった。同様に主薬として、Pd 80mgを用いた場合、POLYOX303 含量96mg（錠剤重量の37.5%）以上配合することにより、高攪拌下（パドル回転速度200rpm、pH1.2）においても12時間以上放出を持続させることが可能であった。

ハイドロゲル形成基剤の好適な含有割合は、薬剤や親水性基剤の種類や量、求められる溶出速度等により異なるが、含有割合が大きい程放出が遅くなることが示された。また、12時間以上の放出の持続を期待する場合には、1錠当たり、おおむね70mg以上好ましくは100 mg以上のハイドロゲル形成基剤の含有が必要であることが示された。

その2. ゲル形成基剤の分子量と放出持続時間との関係を検討した。

① アセトアミノフェン

表 6

15

処方（重量部）	
アセトアミノフェン	50
PEG6000	50
ポリエチレンオキサイド（PEO）	250

20

ポリエチレンオキサイド（PEO）としては、平均分子量90万、100万、200万、400万、500万または700万のものを用いた。乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧1ton/杵で打錠し、直径9.0 mm、一錠重量350 mgを得た。

② 塩酸ニカルジピン（Pd）

25

Pd 1重量部、HCO-40 0.4重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5E、信越化社製）0.8重量部を水・メタノール混液

(1:9)に溶解し、スプレードライヤーを用いて、噴霧乾燥したものを、スプレードライ品2とした。

表7

錠剤処方(重量部)

5

スプレードライ品2	178
PEG6000	48
ポリエチレンオキサイド(PEO)	344

10 ポリエチレンオキサイド(PEO)としては、分子量90万、100万、200万、400万、500万または700万のものを用いた。乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧1ton/杵で打錠し、直径11.0mm、一錠重量568mgの錠剤(Pd 80mg含有)を得た。

溶出試験

15 前記その1好適配合量についての検討で行った溶出試験と同様にアセトアミノフェン処方製剤及び塩酸ニカルジピン処方製剤を処理した(図6、図7)。

試験結果

20 ハイドロゲル形成基剤ポリエチレンオキサイド(PEO)の平均分子量により溶出速度が変化した。主薬としてアセトアミノフェン50mgを用いた場合、PEOの平均分子量400万以上のグレードを用いることにより、高攪拌下(パドル回転速度200rpm、pH6.8)においても12時間以上放出を持続させることができた。

25 同様に主薬として、Pd 80mgを用いた場合、PEOの平均分子量200万以上のグレードを用いることにより、12時間以上の放出を持続させることができた。

(5) in vivo におけるゲル形成の確認

試料

ハイドロゲル形成基剤 (POLYOX303) に対し、親水性基剤 (PEG 6000、PVP K30、D-ソルビトール) を、以下の配合割合で添加したものを夫々乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 1 ton/杵で打錠し、直径 8.0 mm、一錠重量 200 mg の錠剤を得た。

POLYOX303:PEG6000 = 100:10, 25, 50, 100

POLYOX303:PVP K30 = 100:10, 25, 100

POLYOX303:D-ソルビトール = 100:10, 25, 100

10 イヌ解剖試験

約 20 時間絶食した雄ビーグル犬 (DOG A, B) に各種製剤を水 30 ml とともに経口投与した。2 時間後にペントバルビタール Na 麻酔後、脱血し、開腹した。消化管内より、錠剤を回収し、D_{obs} を測定した。D_{obs} よりゲル化率 (G) を算出した (表 8)。

表 8
イヌ解剖試験結果

5	DOG	投与試料 (POLYOX303 100:)	回収位置	解剖試験結果		in vitro G(%)	
				D obs(mm)	G(%)		
10	A	PEG6000	10	結腸	6.8	38.6	52.3
		PEG6000	25	結腸	2.8	95.7	84.6
		PEG6000	50	結腸	検出されず	100	85.2
		PEG6000	100	結腸	検出されず	100	87.1
	B	PVP K30	100	結腸	検出されず	100	82.2
		D-ソルビトール	100	結腸	検出されず	100	97.0
15	A	PEG6000	10	胃	3.2	93.6	52.3
		PEG6000	25	胃	2.9	95.2	84.6
		PVP K30	10	胃	2.5	96.9	—
		PVP K30	25	胃	2.9	95.2	—
	B	D-ソルビトール	10	胃	2.3	97.6	—
		D-ソルビトール	25	胃	2.9	95.2	—

試験結果

Dog A では投与後 2 時間で錠剤はすでに結腸まで移動しており、錠剤の消化管上部滞留時間は 2 時間以下であった。しかしながら、PEG 6000 10 部配合した錠剤以外は、すべて80%以上ゲル化しており、in vitroの結果とほぼ対応していた。

Dog B では投与後 2 時間で錠剤は胃内に滞留しており、すべての錠剤が80%以上ゲル化していた。

以上の結果より、in vitroで80%以上ゲル化させることのできる親水性基剤 (PVP K30 、PEG6000 、D-ソルビトール) を適量配合

したハイドロゲル錠はin vivoにおいても水が錠剤内部まで浸入し、ゲル化しやすいことが明らかとなった。

本発明製剤には必要に応じ、他の薬学的に許容され得る添加剤、例えば乳糖、マンニトール、バレイショデンプン、コムギデンプン、
5 コメデンプン、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、ハイドロキシプロピルメチルセルロース、ハイドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム等の膨潤剤、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム等の潤沢剤、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル等の流動化剤、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄等の着色剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル等の界面活性剤、ゼイン、ハイドロキシプロピルメチルセルロース、ハイドロキシプロピルセルロース等のコーティング剤、*l*-メントール、ハッカ油、ウイキョウ油等の芳香料、ソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、パラ安息香酸メチル、パラ安息香酸エチル等の保存剤等を加えることができる。

20 また、本発明製剤は、ハイドロゲル形成能を有する一定の形状を有する固形製剤であり、その製造法としては、通常のハイドロゲル製剤に適用し得る方法であれば、いずれでもよい。例えば、薬物、親水性基剤及びハイドロゲルを形成する高分子物質、更に必要により他の添加剤を加えて混合し、圧縮成形する打錠法、カプセル圧縮充填法、あるいは、混合物を融解後固化して成形する押し出し成形法、射出成形法等が挙げられる。又、成形後通常の糖衣、フィルム

25

コーティング等のコーティング処理を施すこともできる。あるいは成形後カプセルに充填してもよい。

本発明製剤に適用する薬物に可溶化処理を行う場合には上記製剤化の前に行うことができる。可溶化剤を用いて可溶化を行う場合には、本発明の親水性基剤は当該可溶化剤を兼ねていてもよく、例えば親水性基剤、並びに必要により他の添加剤により可溶化された薬物とハイドロゲルを形成する高分子物質、更に必要により他の添加剤を加えて打錠する方法により製造することもできる。

尚、本発明の徐放性製剤は、更に必要に応じて速放部(immediate release part)を有していてもよく、例えば本発明製剤に速放部をコートすることができる。

さらに目的によっては有核錠剤とすることができる。たとえば一定時間後により高い血中濃度が要求される場合には、薬物溶出速度の速い(例えば、薬物含量を多くする、ハイドロゲル形成基剤含量を少なくする、及び／又は親水性基剤含量を多くする等)处方で核錠とし、外層部分は薬物溶出速度を遅くする(薬物含量を少なくする、ハイドロゲル形成基剤含量を多くする及び／又は親水性基剤含量を少なくする等)ことにより、一定時間後薬物溶出速度を早くすることも可能である。

20

図面の簡単な説明

図1は、PEG6000含有ハイドロゲル徐放性製剤のゲル形成試験結果を示す。

図2は、PEG6000含有量を変化させた場合のゲル形成試験結果を示す。

図3は、各種親水性基剤の2時間後のゲル化率の結果を示す。

図4は、POLYOX303の配合量と溶出挙動との関係（薬物：アセトアミノフェン）を示す。

図5は、POLYOX303の配合量と溶出挙動との関係（薬物：塩酸ニカルジピン）を示す。

5 図6は、PEO分子量と溶出挙動との関係（薬物：アセトアミノフェンを使用）を示す。

図7は、PEO分子量と溶出挙動との関係（薬物：塩酸ニカルジピンを使用）を示す。

図8は、実施例1及び比較処方1のパドル法による溶出試験結果
10 を示す。

図9は、実施例1及び比較処方1のゲル形成試験結果を示す。

図10は、実施例1及び比較処方1のイヌ血漿中薬物濃度推移の結果を示す。

15 図11は、比較処方1の溶出試験結果とDeconvolution法による吸収挙動の比較を示す。

図12は、実施例1の溶出試験結果とDeconvolution法による吸収挙動の比較を示す。

図13は、実施例2及び比較処方2のイヌ血漿中薬物濃度推移を示す。

20 図14は、実施例3(SR)及び比較処方3(SR)のパドル法による溶出試験結果を示す。

図15は、実施例3及び比較処方3のイヌ血漿中薬物濃度推移を示す。

図16は、実施例4及び5のパドル法による溶出試験結果を示す。

25 図17は、実施例6、7及び10のパドル法による溶出試験結果を示す。

図18は、実施例12及び比較処方4のパドル法による溶出試験結果

を示す。

図19は、実施例12及び比較処方4のイヌ血漿中薬物濃度推移を示す。

5 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明製剤を更に詳細に説明する。なお、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例1

	AAP	100 (重量部)
10	PEG6000	400
	POLYOX303	300

アセトアミノフェン (AAP) 及びPEG6000 を80°Cで溶融した後、冷却固化し、粉碎した。粉碎物とPOLYOX303 を乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 1 ton/杵で打錠し、直径 9 mm、一錠重量400 mg (AAP 50mg含有) の錠剤を得た。

比較処方1

	AAP	100 (重量部)
	POLYOX303	200

AAP とPOLYOX303 を乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 1 ton/杵で打錠し、直径8.5 mm、一錠重量300 mg (AAP 100mg 含有) の錠剤を得た。

上記で得られた実施例1及び比較処方1につき以下の試験を行った。

(1) 溶出試験1

試験液として日局崩壊試験法第2液を用い、日局溶出試験法第2法 (パドル法) により試験を行った。各時間毎にサンプリングを行い、溶液中のAAP はUV法にて測定した (表9、図8)。

表 9

in vitro溶出試験結果 (%) (局方 2 液、パドル法200rpm)

時間 (h)	0.0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
比較処方 1	0.0	9.4	15.7	25.8	34.7	42.8	56.5	68.3	78.4	86.4
実施例 1	0.0	8.8	13.2	21.8	32.4	39.1	55.3	69.2	81.9	92.1

(2) ゲル形成試験

試験液として日局崩壊試験法第2液を用い、日局溶出試験法第2法（パドル法）によりパドル回転速度25rpmで試験を行った。各時間毎に錠剤を取り出し、ゲル化していない部分の直径（D_{obs}）を測定した。D_{obs}より、ゲル化率（G）を算出した（表10、図9）。

表10

ゲル形成試験結果

製剤	試験時間	D _{obs}	G
	(h)	(mm)	(%)
比較処方 1	0	8.5	—
	2	7.8 ± 0.2	21.5 ± 7.6
	4	7.5 ± 0.1	30.0 ± 2.5
	6	6.7 ± 0.1	50.4 ± 3.0
実施例 1	0	9.0	—
	2	5.6 ± 0.03	76.2 ± 0.3
	4	3.1 ± 0.01	96.0 ± 0.1
	6	0 ± 0.00	100.0 ± 0

(n = 3, mean ± s. e.)

(3) イヌ投与試験 1

約20時間絶食した雄ビーグル犬 (n = 4) に実施例1の錠剤×2錠 (AAP 100mg) および比較処方1 (AAP 100mg) を水30mlとともに経口投与した。経時的に採血し、血漿中薬物濃度はHPLC/UV 法で測定した (表11、図10)。吸収速度は、AAP 100mg水溶液i. v. 投与時の血漿中薬物濃度データを重み関数としてDeconvolution 法により算出した。実施例の錠剤投与後24時間後の吸収率を100 とした (表12)。

表11
薬動力学的パラメーター

製剤	AUC 0-24 (ng · h/ml)	C max (ng/ml)	T max (h)	MRT (h)
比較処方 1	1469.7±537.5	343.7±21.7	1.3±0.3	4.0±1.2
実施例 1	2702.8±151.5	349.9±36.1	1.5±0.3	7.0±0.3

(n = 4, mean±s. e.)

表12
イヌに錠剤を経口投与したときの吸収率 (%)

時間 (h)	0.0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0
比較処方 1	0.0	8.1	18.7	27.2	33.3	37.8	45.9	50.3
実施例 1	0.0	7.5	14.3	31.0	39.1	45.9	60.2	75.5
時間 (h)	10.0	12.0	24.0					
比較処方	53.1	55.4	58.8					
実施例	87.4	95.6	100.0					

試験結果

in vitro溶出試験では比較処方1と実施例1は、ほぼ同様の溶出挙動を示した（図8、表9）が、水の浸入速度（ゲル化率）は大きく異なった（図9、表10）。これらの製剤をイヌに経口投与した結果、比較処方1投与時と比較して実施例1投与時の血漿中薬物濃度推移は明らかに持続的である（図10）。また、比較処方1投与時の血漿中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）および平均体内滞留時間（MRT）のバラツキは大きく、これは消化管移動時間の個体差に基づくものと推定される（表11）。これに対し、実施例1投与時のAUCおよびMRTはバラツキが小さく、消化管移動速度の影響を受けにくいことが示唆された。さらに、吸収時間が持続することから、実施例1投与時の最高血漿中薬物濃度（C_{max}）は比較処方1投与時とほぼ同等であったが、AUCは約1.8倍増大した。

Deconvolutionによる吸収挙動と溶出試験結果を比較した。比較処方1投与では製剤が消化管上部に滞留する約2時間はin vitro溶出結果と同様の吸収を示したが、2時間以降は顕著に吸収が抑制された（図11、表12）。イヌ絶食条件における製剤の消化管上部滞留時間は約2時間であり、消化管下部では薬物が溶出・吸収されにくいうことが判る。これに対して、実施例1投与時はin vitro溶出試験の結果とほぼ同等の吸収を示した。すなわち、消化管上部と同様に、消化管下部においても薬物が良好に溶出・吸収されていることが明らかである（図12、表12）。

（4）イヌ解剖試験

約20時間絶食した雄ビーグル犬3頭を用いた。解剖する2、4及び6時間前に各種製剤を水30mlとともに経口投与した。解剖はペントバルビタールNa麻醉下、脱血後開腹し、製剤の消化管内の位置

を調べた（表13）。尚、小腸部は5等分しそれぞれ上部より小腸1、2、3、4、5とした。

試験結果：

表13

5 消化管内の位置

	DOG No.	2時間	4時間	6時間
比較処方 1	1	結腸	結腸	結腸
	2	胃	結腸	結腸
	3	小腸5	結腸	結腸
10 実施例 1	1	結腸	結腸	結腸
	2	胃	結腸	結腸
	3	小腸5	結腸	結腸

15 ゲル化率の低い比較処方1と親水性基剤を配合することによりゲル化率を向上させた実施例1は、in vivoにおいてほぼ同様な消化管移動を示すことが明らかとなった。投与2時間後では、両製剤とも1例は胃に滞留していたが、残りは小腸5および結腸に存在していた。したがって、これまでの知見通り、イヌ絶食条件下では製剤の消化管上部滞留時間は約2時間であることが示された。すなわち実施例1投与時、2時間以降に示された高い血中濃度は、製剤が消化管下部に存在していたにも関わらず、製剤から薬物が良好に溶出され、充分に吸収されたことに起因することが確認された。

実施例2

Pd	160 (重量部)
HCO-60	80
TC-5E	160
PEG6000	400
POLYOX303	240

5 塩酸ニカルジピン (Pd) 、 HCO-60、 TC-5E およびPEG6000 を混合
 溶媒 (ジクロロメタン・メタノール) に溶解し、スプレードライヤーを用いて、噴霧乾燥した。乾燥品とPOLYOX303 を乳鉢中で混合し、
 オイルプレスを用いて、打錠圧 1 ton/杵で打錠し、直径9.0 mm、一
 錠重量346.7 mg (Pd53.3mg含有) の錠剤を得た。

比較処方 2

	Pd	130 (重量部)	
	Tween80	26	徐放部 (SR)
	CMEC	130	
10	POLYOX303	57.2	
	Pd	30	速放部 (QR)
	TC-5E	15	

15 塩酸ニカルジピン (Pd) 、 Tween80 およびCMECを混合溶媒 (ジクロロメタン・メタノール) に溶解し、スプレードライヤーを用いて、
 噴霧乾燥した。乾燥品とPOLYOX303 を混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 0.8ton/杵で打錠し、直径8.0 mm、一錠重量171.6 mg
 (Pd 65mg含有) の錠剤 (SR) を得た。別に、PdおよびTC-5E を混合溶媒 (ジクロロメタン・メタノール) に溶解し、ハイコーテーを用いて、SR (Pd 65mg) に速放部 (QR、Pd 15mg) をコートし、一
 錠重量194.1 mgの比較処方 2 (Pd 80mg) を得た。

20 上記で得られた実施例 2 及び比較処方 2 につき、以下の試験を行った。

(1) 溶出試験

25 試験液として日局崩壊試験法第1液を用い、日局溶出試験法第2法 (パドル法) によりパドル回転速度200rpmで試験を行った。各時間毎にサンプリングを行い、溶液中のPdはUV法にて測定した (表14) 。

表14

溶出試験結果

時間 (h)	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0	12.0
比較処方 2 (SR)	11.9	29.4	46.4	61.9	74.4	82.1	92.1	97.0	100.0
実施例 2	14.0	28.7	45.1	60.5	73.1	82.2	94.3	99.8	99.3

(2) ゲル形成試験

試験液として日局崩壊試験法第1液を用い、日局溶出試験法第2法（パドル法）によりパドル回転速度25rpmで試験を行った。2時間後に錠剤を取り出し、ゲル化していない部分の直径（D_{obs}）を測定した。D_{obs}より、ゲル化率（G）を算出した（表15）。

表15

ゲル形成試験結果

15 製剤	試験時間 (h)	D _{obs} (mm)	G (%)
比較処方 2 (SR)	0	8.0	—
	2	変化なし	0
20 実施例 2	0	9.0	—
	2	5.4±0.02	76.2±0.3

(n = 3, mean±s.e.)

(3) イヌ投与試験

約20時間絶食した雄ビーグル犬（n = 6）に実施例2の錠剤×3錠（Pd 160mg）および比較処方2の錠剤×2錠（Pd 160mg）を水30mlとともに経口投与した。経時的に採血し、血漿中薬物濃度はHPLC/UV法で測定した（表16、図13）。

表16
薬動力学的パラメーター

5 製剤	AUC (ng · h/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)
実施例 2 (Pd 160mg)	375.7 ± 89.3	52.9 ± 15.5	7.3 ± 3.5
比較処方 2 (Pd 160mg)	125.0 ± 31.8	53.6 ± 12.5	1.3 ± 0.2

(n = 6, mean ± s. e.)

試験結果

in vitro溶出試験では比較処方 2 (SR) と実施例 2 は、ほぼ同様の溶出挙動を示した（表14）が、水の浸入速度（ゲル化率）は大きく異なった（表15）。これらの製剤をイヌに経口投与した結果、比較処方 2 投与時と比較して実施例 2 投与時の血漿中薬物濃度推移は明らかに持続的である。比較処方 2 投与では製剤が消化管下部に移行する 2 時間以降は顕著に血漿中薬物濃度が減少しており、消化管下部では薬物が溶出・吸収されにくいことが判る。これに対して、実施例 2 投与時は消化管下部に移行する 2 時間以降も血漿中薬物濃度が持続しており、消化管下部で薬物が良好に溶出・吸収されていることが明らかである。さらに、吸収時間が持続することから、実施例 2 投与時のC_{max} は比較処方 2 投与時とほぼ同等であったが、AUC は約3.0 倍増大した。

実施例 3

Pd	65 (重量部)	
Tween80	13	徐放部 (SR)
CMEC	65	
PEG6000	65	
25 POLYOX303	65	
Pd	15	速放部 (QR)

5 塩酸ニカルジピン (Pd) 、Tween80 およびCMECを混合溶媒 (ジクロロメタン・メタノール) に溶解し、スプレードライヤーを用いて、噴霧乾燥した。乾燥品とPEG6000 およびPOLYOX303 を混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 1.0ton/杵で打錠し、直径8.5 mm、一錠重量273 mg (QR、Pd 65mg含有) の錠剤 (SR) を得た。

尚、速放部 (QR) として別途Pd 15mgを含有する錠剤を得た。

比較处方 3

	Pd	65 (重量部)	
10	Tween80	13	徐放部 (SR)
	CMEC	65	
	POLYOX303	28.6	
	Pd	15	速放部 (QR)
	TC-5E	7.5	

15 塩酸ニカルジピン (Pd) 、Tween80 およびCMECを混合溶媒 (ジクロロメタン・メタノール) に溶解し、スプレードライヤーを用いて、噴霧乾燥した。乾燥品とPOLYOX303 を混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 0.8ton/杵で打錠し、直径8.0 mm、一錠重量171.6 mg (Pd 65mg含有) の錠剤 (SR) を得た。別に、PdおよびTC-5E を混合溶媒 (ジクロロメタン・メタノール) に溶解し、ハイコーダーを用いて、SR (Pd 65mg) に速放部 (QR、Pd 15mg) をコートし、一錠重量194.1 mgの錠剤 (Pd 80mg) を得た。

(1) 溶出試験

試験液として日局崩壊試験法第2液を用い、日局溶出試験法第2法 (パドル法) によりパドル回転速度200rpmで試験を行った。各時間毎にサンプリングを行い、溶液中のPdはUV法にて測定した。

比較处方 3 (SR) と実施例 3 (SR) の溶出試験結果を図14に示す。

(2) ゲル形成試験

試験液として日局崩壊試験法第1液を用い、日局溶出試験法第2法（パドル法）によりパドル回転速度25rpmで試験を行った。2時間後に錠剤を取り出し、ゲル層を剥離後、ゲル化していない部分の重量（W_{obs}）を測定した。W_{obs}より、以下の式2を用いてゲル化率（G）を算出した（表17）。

表17

ゲル形成試験結果（n = 3, mean ± s. e.）

10	製剤	試験時間	W _{obs}	G
		(h)	(g)	(%)
	比較処方3	0	0.167	—
	(SR)	2	0.153 ± 0.0	8.2 ± 1.4
15	実施例3	0	0.276	—
	(SR)	2	0.055 ± 0.4	79.6 ± 0.4

式2

$$G (\%) = (1 - \frac{(W_{obs})}{(W_{ini})}) \times 100$$

W_{obs} : 試験開始後、ゲル層剥離後の重量20 W_{ini} : 試験開始前の錠剤重量

(3) イヌ投与試験

約20時間絶食した雄ビーグル犬（n = 6）に実施例3 SR及びQR各2錠（Pd 160mg）および比較処方3 2錠（Pd 160mg）を水30mlとともに経口投与した。経時的に採血し、血漿中薬物濃度はHPLC/UV法で測定した（図15、表18）。

表18

薬動力学的パラメーター (n = 6, mean \pm s. e.)

5 製剤	AUC 0-24 (ng · h/ml)	C max (ng/ml)	T max (h)	MRT (h)
比較処方 3	125.0 \pm 31.8	53.6 \pm 12.5	1.3 \pm 0.2	2.4 \pm 0.4
実施例 3	547.1 \pm 180.4	81.6 \pm 14.8	3.9 \pm 1.1	6.3 \pm 1.0

(4) イヌ解剖試験

約20時間絶食した雄ビーグル犬3頭を用いた。解剖する2, 4及び6時間前に各種製剤を水30mlとともに経口投与した。解剖はペントバルビタールNa麻醉下、脱血後開腹し、製剤の消化管内位置を調べた(表19)。尚、小腸は5等分し、それぞれ上部より小腸1, 2, 3, 4及び5とした。

表19

15 消化管内位置(小腸部は5等分) :

	DOG No.	2 時間	4 時間	6 時間
比較処方 3	4	結腸	結腸	結腸
	5	結腸	結腸	結腸
	6	小腸1	結腸	結腸
実施例 3	4	小腸5	結腸	結腸
	5	結腸	結腸	結腸
	6	小腸1	結腸	結腸

試験結果

25 in vitro溶出試験では比較処方3(SR)と実施例3(SR)は、ほぼ同様の溶出挙動を示した(図14)が、ゲル化率は大きく異なった

(表17)。解剖実験の結果、実施例3及び比較処方3はほぼ同様の消化管移動を示した(表19)。これらの製剤をイヌに経口投与した結果、比較処方3と比較して実施例3投与時の血漿中薬物濃度推移は明らかに持続的である。比較処方3投与では製剤が消化管下部に移行する2時間以降は顕著に血漿中薬物濃度が減少しており、消化管下部では薬物が溶出・吸収されにくいことが判る。これに対して、実施例3投与時は消化管下部に移行する2時間以降も血漿中薬物濃度が持続しており、消化管下部で薬物が良好に溶出・吸収されていることが明らかである(図15)。さらに、吸収時間が持続することから、実施例3投与時のC_{max}は比較処方3投与時とほぼ同等であったが、AUCは約4.4倍増大した(表18)。

実施例4

Pd	80 (mg)
PVP K30	32
15 HCO-60	16
POLYOX303	240
滑沢剤	4

塩酸ニカルジピン(Pd)、PVP K30およびHCO-60をメタノールに溶解した。流動層造粒機を用いてPOLYOX303に溶解液を噴霧造粒した。造粒品に滑沢剤を加え、混合し、打錠し、直径9.5mm、一錠重量372mg(Pd 80mg含有)の錠剤を得た。

実施例5

Pd	80 (mg)
TC-5E	32
25 HCO-60	16
PEG6000	32

POLYOX303 240

滑沢剤 8

流動化剤 4

5 塩酸ニカルジピン (Pd) 、 TC-5E およびHCO-60を水・メタノール
混液 (1 : 9) に溶解し、その溶解液を噴霧乾燥した。噴霧乾燥品
にPOLYOX303 、滑沢剤 4 mg相当量を加え、乾式造粒した。造粒品に
滑沢剤 4 mg相当量および流動化剤を加え、混合し、打錠し、直径
9.5 mm、一錠重量412 mg (Pd 80mg含有) の錠剤を得た。

実施例 6

10 Pd 80 (mg)

TC-5E 32

HCO-60 32

PEG6000 32

POLYOX303 384

15 滑沢剤 11.2

流動化剤 5.6

塩酸ニカルジピン (Pd) 、 TC-5E 、 HCO-60およびPEG6000 を水・
メタノール混液 (1 : 9) に溶解し、その溶解液を噴霧乾燥した。
噴霧乾燥品にPOLYOX303 、滑沢剤5.6 mg相当量を加え、乾式造粒し
た。造粒品に滑沢剤5.6 mg相当量および流動化剤を加え、混合し、
打錠し、直径11mm、一錠重量576.8 mg (Pd 80mg含有) の錠剤を得
た。

実施例 7

Pd 80 (mg)

25 TC-5E 64

Tween80 32

PEG6000	32
POLYOX303	360
滑沢剤	11.4
流動化剤	5.7

5 塩酸ニカルジピン (Pd) 、TC-5E およびTween80 を水・メタノール混液 (1 : 9) に溶解した。溶解液を噴霧乾燥した。噴霧乾燥品にPEG6000 、POLYOX303 、滑沢剤5.7 mg相当量を加え、乾式造粒した。造粒品に滑沢剤5.7 mg相当量および流動化剤を加え、混合し、打錠し、直径11mm、一錠重量585.1 mg (Pd 80mg含有) の錠剤を得
10 た。

実施例 8

PdおよびTC-5E を水・メタノール混液 (1 : 9) に溶解し、ハイコーダーを用いて、実施例7 (Pd 80mg) に速放部 (Pd 20mg) をコートし、一錠重量625.1 mgの錠剤 (Pd 100mg) を得た。

15 実施例 9

PdおよびHPC-SLをメタノールに溶解し、ハイコーダーを用いて、実施例7 (Pd 80mg) に速放部 (Pd 20mg) をコートし、一錠重量625.1 mgの錠剤 (Pd 100mg) を得た。

実施例10

20	Pd	80 (mg)
	TC-5E	64
	HC0-40	32
	PEG6000	48
	POLYOX303	344
25	滑沢剤	11.4
	流動化剤	5.7

Pd、TC-5E およびHCO-40を水・メタノール混液（1：9）に溶解した。溶解液を噴霧乾燥した。噴霧乾燥品にPEG6000、POLYOX303、滑沢剤5.7 mg相当量を加え、乾式造粒した。造粒品に滑沢剤5.7 mg相当量および流動化剤を加え、混合し、打錠し、直径11mm、一錠重量585.1 mg (Pd 80mg含有) の錠剤を得た。

実施例11

Pd	100 (mg)
TC-5E	80
HCO-40	40
PEG6000	48
POLYOX303	300
滑沢剤	11.4
流動化剤	5.7

Pd、TC-5E およびHCO-40を水・メタノール混液（1：9）に溶解した。溶解液を噴霧乾燥した。噴霧乾燥品にPEG6000、POLYOX303、滑沢剤5.7 mg相当量を加え、乾式造粒した。造粒品に滑沢剤5.7 mg相当量および流動化剤を加え、混合し、打錠し、直径11mm、一錠重量585.1 mg (Pd 100mg含有) の錠剤を得た。

(1) 溶出試験

試験液として日局崩壊試験法第1液を用い、日局溶出試験法第2法（パドル法）によりパドル回転速度200rpmで試験を行った。各時間毎にサンプリングを行い、溶液中のPdはUV法にて測定した。

実施例4と実施例5の溶出試験結果を図16に示す。

実施例6と実施例7と実施例10の溶出試験結果を図17に示す。

(2) イヌ投与試験

雄ビーグル犬 (n = 6) に実施例5 2錠または実施例6 2錠

を1日1回4日間連続投与した。経時に採血し、血漿中薬物濃度はHPLC/UV法で測定した。

試験結果

実施例5及び6のいずれも1日1回投与において高いC24h値(投与24時間後の血中濃度)および高い生物学的利用率を示した。

実施例12

DF 37.5 (mg)

PEG6000 37.5

POLYOX303 75.0

ジクロフェナックNa(DF)、PEG6000およびPOLYOX303を乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧1ton/杵で打錠し、直径7mm、一錠重量150mg(DF 37.5mg)の錠剤を得た。

比較処方4

DF 37.5 (mg)

POLYOX303 75.0

DFとPOLYOX303を乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧1ton/杵で打錠し、直径6.0mm、一錠重量112.5mg(DF 37.5mg含有)の錠剤を得た。

(1) 溶出試験

試験液として日局崩壊試験法第2液を用い、日局溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行った。各時間毎にサンプリングを行い、溶液中のDFはUV法にて測定した(図18)。

(2) ゲル形成試験

試験液として日局崩壊試験法第2液を用い、日局溶出試験法第2法(パドル法)によりパドル回転速度25rpmで試験を行った。2時間毎に錠剤を取り出し、ゲル化していない部分の直径(D_{obs})を測

定した。D_{obs} より、ゲル化率 (G) を算出した (表20)。

表20

ゲル形成試験結果 (n = 3, mean ± s. e.)

5	製剤	試験時間		G (%)
		(h)		
	実施例12	2		88.2 ± 1.1
	比較処方4	2		37.0 ± 4.6

(3) イヌ投与試験

10 約20時間絶食した雄ビーグル犬 (n = 5) に実施例12 (DF 37.5 mg) および比較処方4 (DF 37.5mg) を水30mlとともに経口投与した。経時的に採血し、血漿中薬物濃度はHPLC/UV 法で測定した (表21、図19)。

表21

15 経口投与 (絶食) 試験

20	製剤	AUC 0-12	C _{max}	T _{max}
		(ng · h/ml)	(ng/ml)	(h)
	比較処方4	5052 ± 1357	1188 ± 147	1.7 ± 0.6
	実施例12	8537 ± 1941	1381 ± 222	3.0 ± 1.3

(n = 5, mean ± s. e.)

実験結果

in vitro溶出試験では実施例12と比較処方4は、ほぼ同様の溶出挙動を示した (図18) が、水の浸入速度 (ゲル化率) は大きく異なる (表20)。これらの製剤をイヌに経口投与した結果、比較処方4投与時と比較して実施例12投与時の血中濃度推移は明らかに持続的であった (図19)。さらに、比較処方4と比較して実施例12投与

時のAUC は約1.7 倍増大した（表21）。すなわち、酸性薬物であるジクロフェナックNaについても本発明を適用することにより、消化管下部において薬物が良好に溶出・吸収されていることが確認された。

実施例13

5	DF	75 (mg)
	PEG6000	75
	POLYOX303	150

ジクロフェナックNa (DF) 、PEG6000 およびPOLYOX303 を乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 1 ton/杵で打錠し、直径 10 8.5 mm、一錠重量300 mg (DF 75mg含有) の錠剤を得た。

実施例14

	DF	75 (mg)
	PEG6000	75
	POLYOX303	300

15 ジクロフェナックNa (DF) 、PEG6000 およびPOLYOX303 を乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 1 ton/杵で打錠し、直径 9.5 mm、一錠重量450 mg (DF 75mg含有) の錠剤を得た。

実施例15

20	ファモチジン	40 (mg)
	PEG6000	30
	POLYOX303	150
	滑沢剤	2

25 ファモチジン、PEG6000 、POLYOX303 および滑沢剤を混合後、打錠し、直径8.0 mm、一錠重量222 mg (ファモチジン40mg含有) の錠剤を得た。

実施例16

	塩酸バルニジピン	15 (mg)
	TC-5E	30
	HCO-40	5
5	PEG20000	40
	POLYOX303	207
	滑沢剤	3

塩酸バルニジピン、TC-5E およびHCO-40を水・メタノール混液 (1 : 9) に溶解した。別にPEG20000およびPOLYOX303 を混合した。

10 流動層造粒機を用いて、混合品に溶解液を噴霧造粒した。造粒品を乾燥後、滑沢剤を混合し、打錠し、直径9.0 mm、一錠重量300 mg (塩酸バルニジピン15mg含有) の錠剤を得た。

実施例17

	塩酸アモスラロール	40 (mg)
15	プルロニックF68	40
	POLYOX303	196
	滑沢剤	4

塩酸アモスラロール、プルロニックF68 、POLYOX303 および滑沢剤を混合粉碎後、乾式造粒した。造粒品を打錠し、直径8.5 mm、一錠重量280 mg (塩酸アモスラロール40mg含有) の錠剤を得た。

実施例18

	塩酸タムスロシン	0.2 (mg)
	D-ソルビトール	17.8
	POLYOX WSR N-60K	180
25	滑沢剤	2

塩酸タムスロシン、D-ソルビトールおよびPEO (POLYOX WSR N-

60K) をエタノールを用いて、湿式造粒し、乾燥した。乾燥品に滑沢剤を加え、混合し、打錠し、直径 8 mm、一錠重量200 mg (塩酸タムスロシン0.2 mg含有) の錠剤を得た。

実施例19

5	塩酸インデロキサジン	60 (mg)
	白糖	37
	HPMC (90SH30000)	180
	滑沢剤	3

10 塩酸インデロキサジン、白糖、HPMCおよび滑沢剤を混合後、乾式造粒した。造粒品を打錠し、直径 9 mm、一錠重量280 mg (塩酸インデロキサジン60mg含有) の錠剤を得た。

実施例20

15	フマル酸フォルモテロール	0.16 (mg)
	無水マルトース	47.84
	カーボポール940	100
	滑沢剤	2

15 フマル酸フォルモテロール、無水マルトース、カーボポール940および滑沢剤を混合後、打錠し、直径 7 mm、一錠重量150 mg (フマル酸フォルモテロール 0.2mg含有) の錠剤を得た。

20 実施例21

AAP	100 (mg)
PEG6000	200
PEO(polyox WSR N-60K)	300

25 アセトアミノフェン(AAP), PEG6000およびPEO(polyox WSR N-60K, 平均分子量:200万) を乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 1 ton/杵で打錠し、直径 11 mm、一錠重量 600mg (AAP 100

mg含有) の錠剤を得た。

比較例 5

AAP	100 (mg)
PEO(polyox WSR N-60K)	300

5 AAP およびPEO(polyox WSR N-60K) を乳鉢中で混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 1 ton/杵で打錠し、直径 9 mm、一錠重量400mg (AAP 100mg含有) の錠剤を得た。

(1) 溶出試験

試験液として日局崩壊試験第 2 液を用い、日局溶出試験法第 2 法 10 (パドル法) によりパドル回転速度200rpmで試験を行った。各時間 每にサンプリングを行い、溶液中のAAP はUV法にて測定した。

(2) ゲル形成試験

試験液として日局崩壊試験第 2 液を用い、日局溶出試験法第 2 法 15 (パドル法) によりパドル回転速度 25 rpm で試験を行った。2 時 間後に錠剤を取り出し、ゲル化していない部分の直径 (D_{obs})を測 定した。D_{obs} より、ゲル化率 (G) を算出した。

(3) イヌ投与試験

約 20 時間絶食した雄ビーグル犬 (n=6)に比較例 5 (AAP 100mg) および実施例 20 (AAP 100mg) を水 30 mlとともに経口投与した。 20 経時的に採血し、血漿中薬物濃度はHPLC/UV 法で測定した。

試験結果

in vitro溶出試験では比較例 5 と実施例 20 は、ほぼ同様の溶出 挙動を示したが、親水性基剤を添加した実施例 20 は比較例 5 より 25 も大きなゲル化率を示した。これらの製剤をイヌに経口投与した結 果、比較例 5 投与時と比較して実施例 21 投与時の血漿中薬物濃度 推移は明らかに持続的であった。実施例 21 投与時の最高血漿中薬

物濃度 (C_{max}) は比較例 5 投与時とほぼ同等であったが、AUC, MRT は増大した。また、実施例 2 1 投与時の血中濃度は投与 12 時間後まで高い血中濃度を示した。

産業上の利用可能性

5 本発明製剤によれば、製剤が消化管上部に滞留中に水分を吸収し、ほぼ完全にゲル化し、製剤表面が浸蝕を受けながら消化管下部へ移行し、更に浸蝕により薬物を放出し続ける。従って水分の少ない結腸においても良好且つ、持続的な薬物の放出が行われ 6 ~ 18 時間程度（消化管上部の放出時間を加えるとして 12 ~ 24 時間程度）の長い 10 時間、持続した薬物の放出が可能となり、安定した薬物の血中濃度を達成できる。

従来の徐放性製剤は、消化管上部においてのみ薬物を放出するものであるため放出時間はせいぜい 6 時間程度であり、その後は薬物自体の生物学的半減期の長さにより血中濃度を延長させていたもの 15 である。本発明製剤においては薬物放出時間そのものを延長させるものであるから従来困難とされていた生物学的半減期の短い薬物においても 12 時間を超える持続的な血中薬物濃度の達成を可能とするものである。

従って本発明製剤は、薬物の効力を持続させて投与回数を少なく 20 できるとともに、血中の薬物濃度の急激な立ち上がりを抑制して副作用を軽減でき、一定の血中薬物濃度を保つ等の利点を有するものである。

本発明は前記実施例に記載されているように例えば中性薬物であるアセトアミノフェン、塩基性薬物である塩酸ニカルジピンおよび 25 酸性薬物であるジクロフェナック Na 等のいずれの薬物にいても吸収持続時間を延長できることが確認された。従って、薬物の物性に依

らず汎用性の高い製剤技術である。

請　　求　　の　　範　　囲

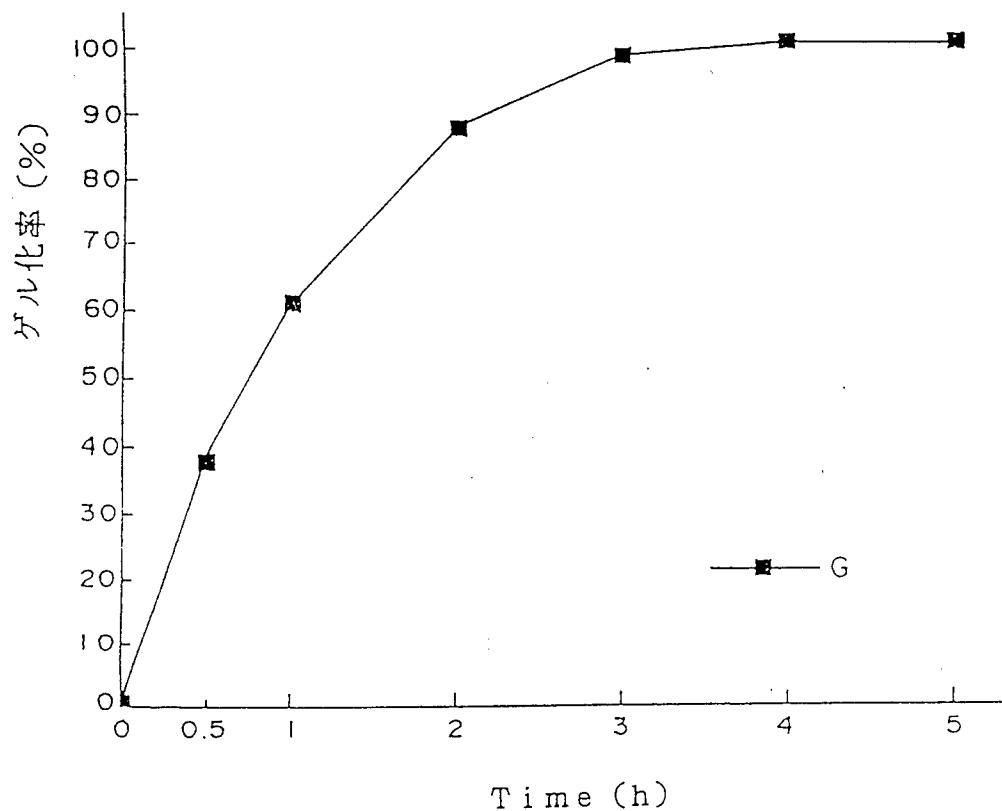
1. 少なくとも（1）一種以上の薬物、（2）製剤内部に水を浸入させるための添加剤、および（3）ハイドロゲルを形成する高分子物質からなり、消化管上部の胃および小腸滞留中に製剤がほぼ完全にゲル化する能力を有し、かつ消化管下部の結腸において薬物の放出能を有するハイドロゲル徐放性製剤。
5
2. 錠剤内部に水を浸入させるための添加剤が、添加剤 1 g が溶解するのに必要な水の量が 5 ml 以下である溶解性を有する一種もしくは二種以上の添加剤からなる請求の範囲 1 記載のハイドロゲル徐放性製剤。
10
3. 製剤内部に水を浸入させるための添加剤が、添加剤 1 g が溶解するのに必要な水の量が 4 ml 以下である溶解性を有する一種もしくは二種以上の添加剤からなる請求の範囲 1 又は 2 記載のハイドロゲル徐放性製剤。
15
4. ハイドロゲルを形成する高分子物質が平均分子量 200 万以上であるか、または 1 % 水溶液 (25°C) の粘度が 1000 cps 以上である、一種または二種以上の混合物であってもよい高分子物質からなる請求の範囲 1 記載のハイドロゲル徐放性製剤。
20
5. ハイドロゲルを形成する高分子物質が、少なくとも一種のポリエチレンオキサイドを含有してなる請求の範囲 1 又は 4 記載のハイドロゲル徐放性製剤。
25
6. 少なくとも（1）製剤全体の 85 重量 % 以下の一種以上の薬物、（2）製剤全体の 5 乃至 80 重量 % の製剤内部に水を浸入させるための添加剤、および（3）製剤全体の 10 乃至 95 重量 % のハイドロゲルを形成する高分子物質からなる請求の範囲 1 乃至 5 記載のハイドロ

ゲル徐放性製剤。

7. 少なくとも（1）製剤全体の80重量%以下の一種以上の薬物、
（2）製剤全体の5乃至60重量%の製剤内部に水を浸入させるため
の添加剤、および（3）製剤全体の15乃至90重量%のハイドロゲル
5 を形成する高分子物質からなる請求の範囲1乃至6記載のハイドロ
ゲル徐放性製剤。
8. 薬物が塩酸ニカルジピンである請求の範囲1乃至7記載のハイ
ドロゲル徐放性製剤。

1 / 1 1

図 1



2 / 1 1

図2

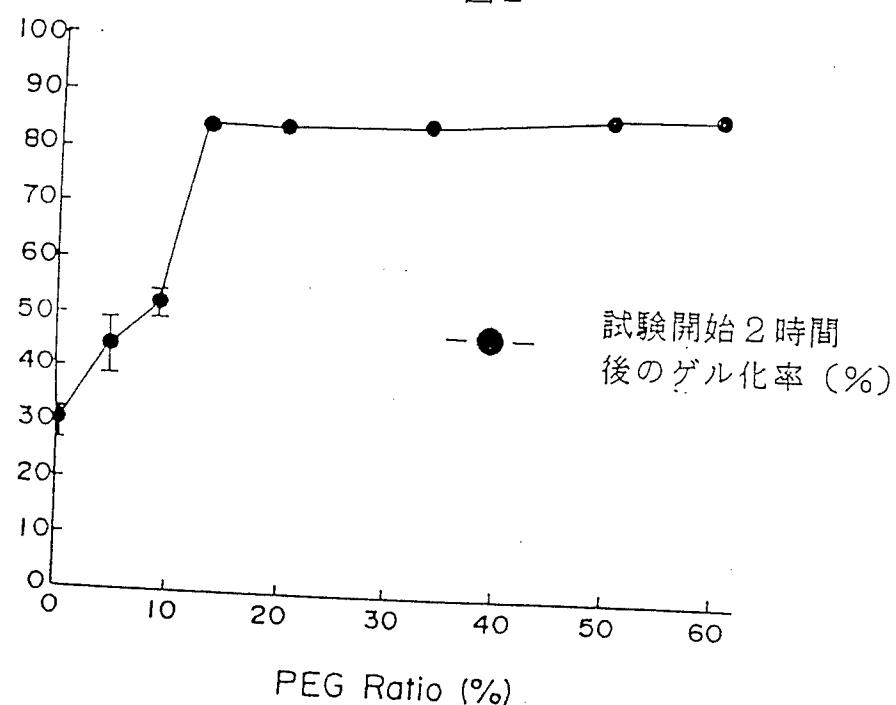
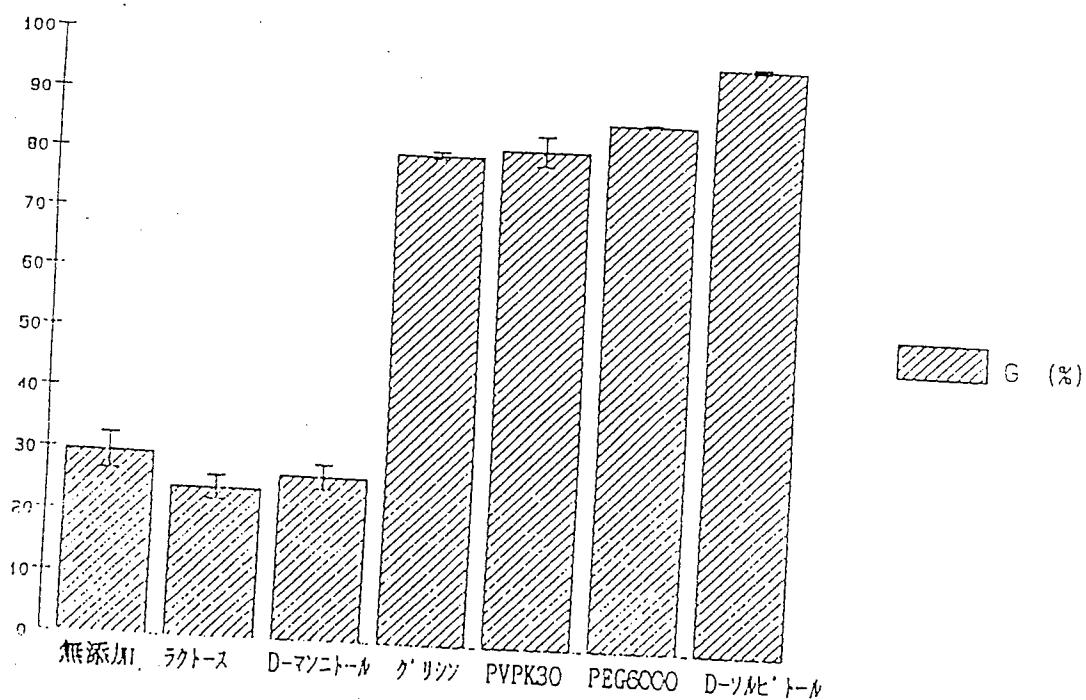


図3



3 / 1 1

図4

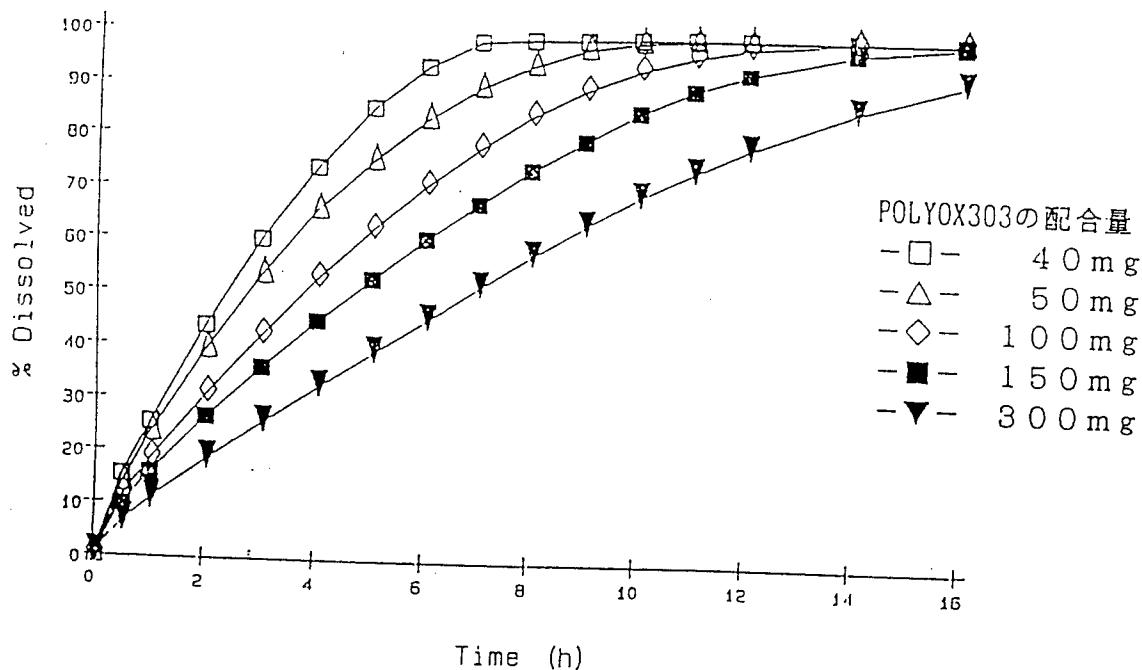
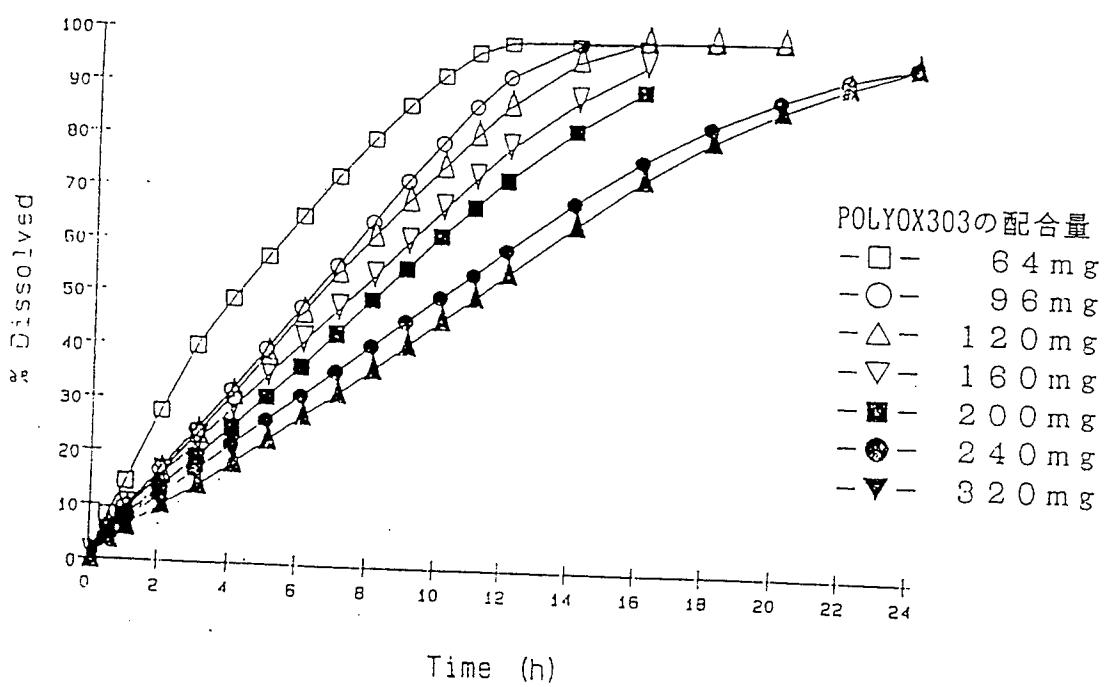


図5



4 / 1 1

図6

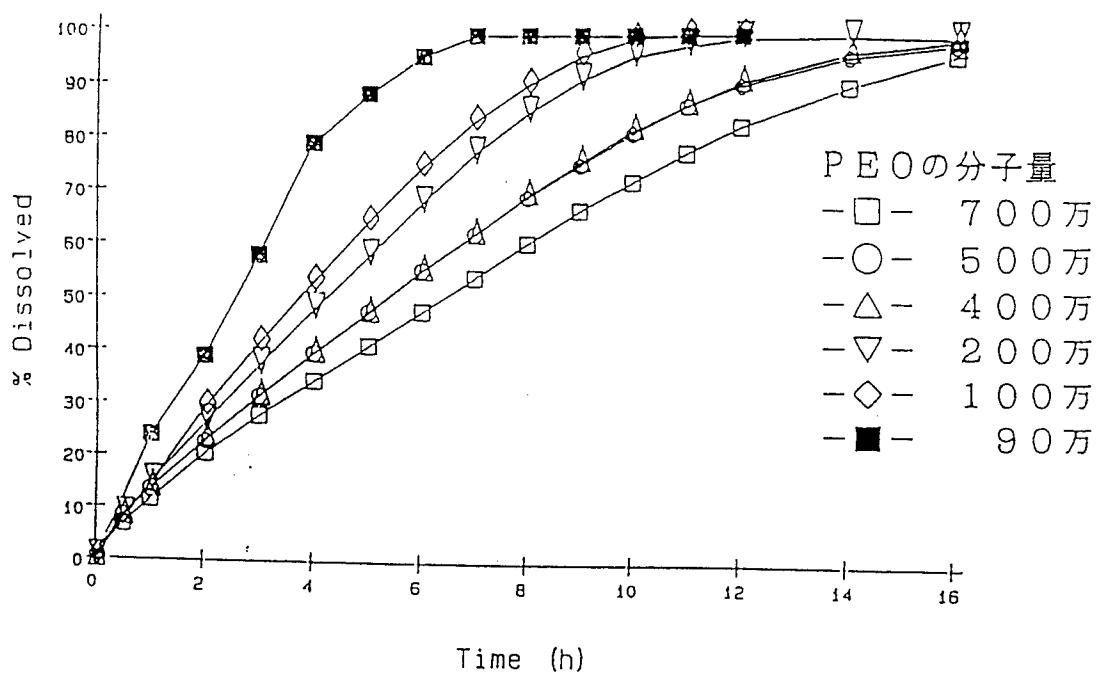
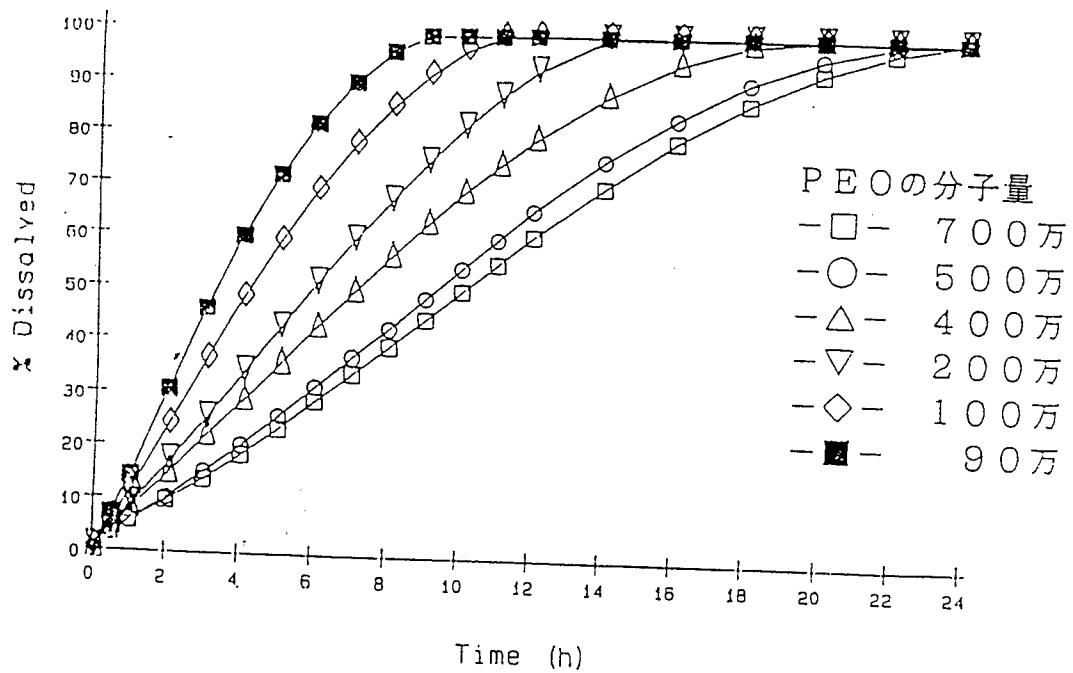


図7



5 / 1 1

図8

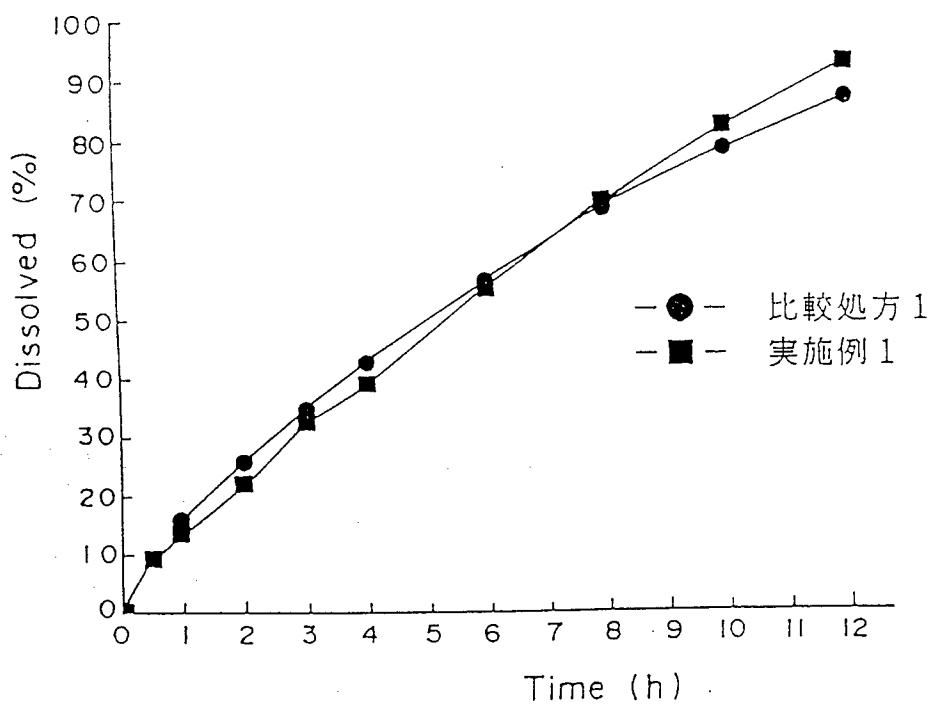
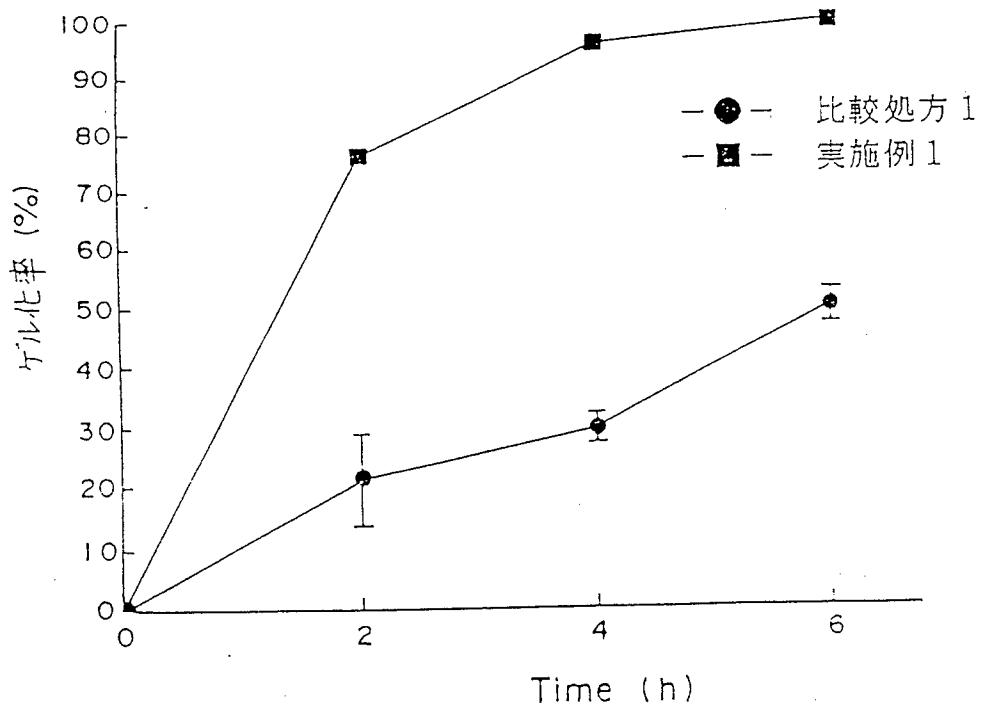
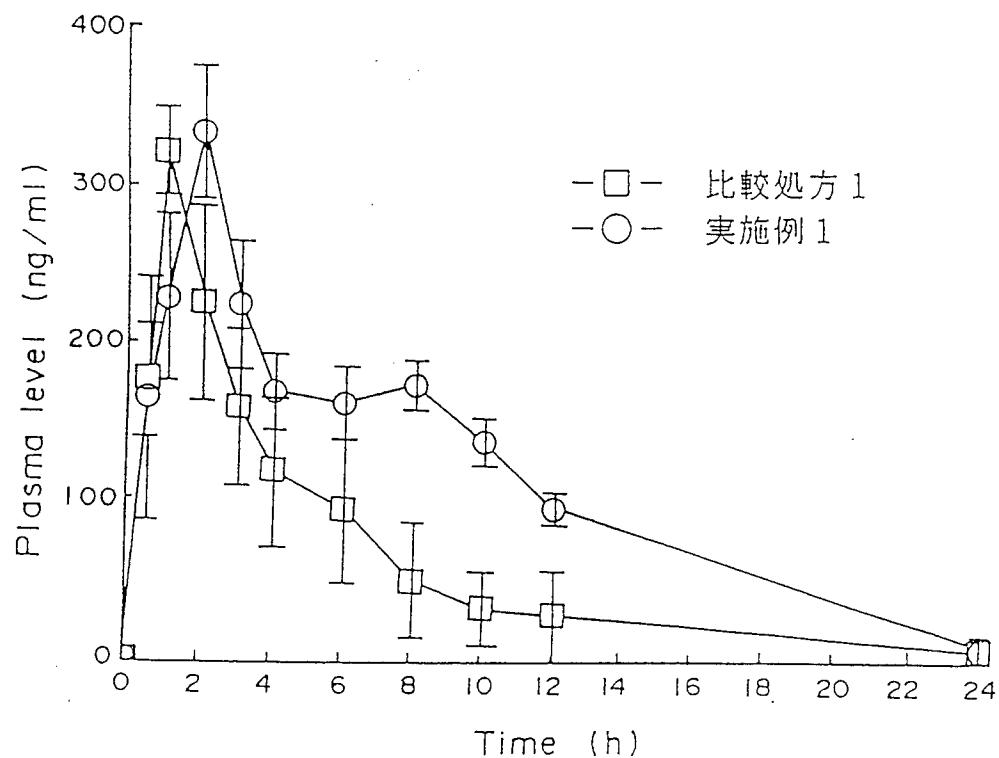


図9



6 / 1 1

図10



7 / 1 1

図 1 1

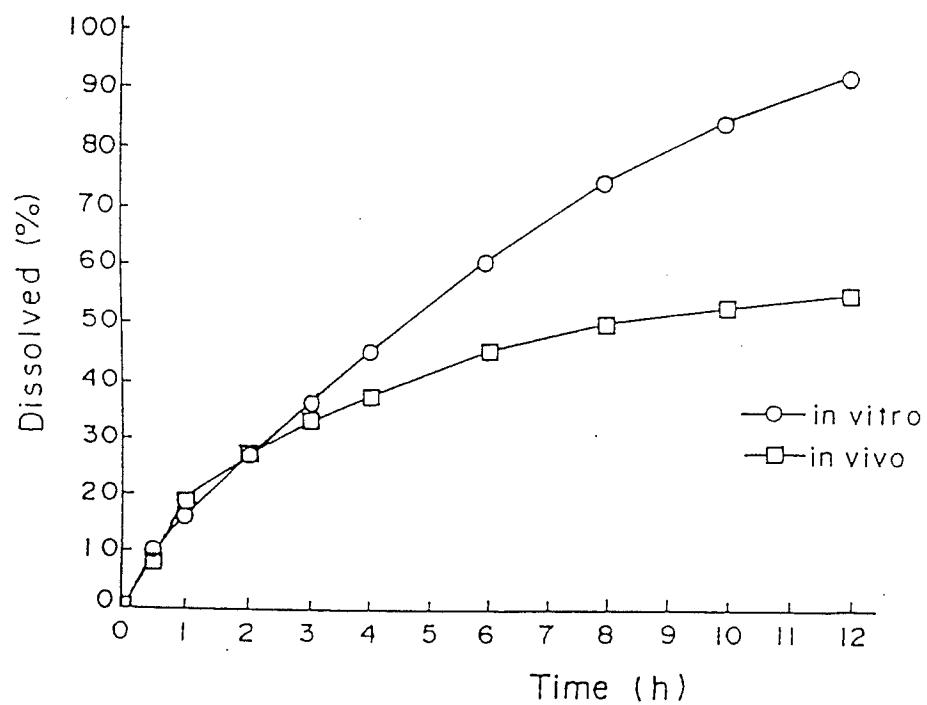
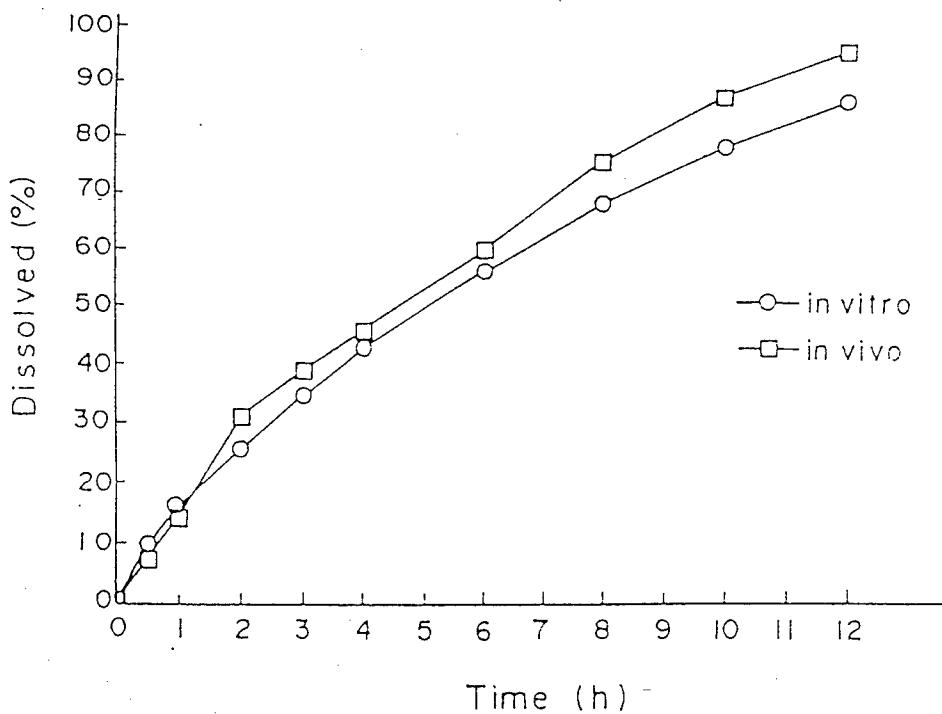


図 1 2



8 / 1 1

図 1 3

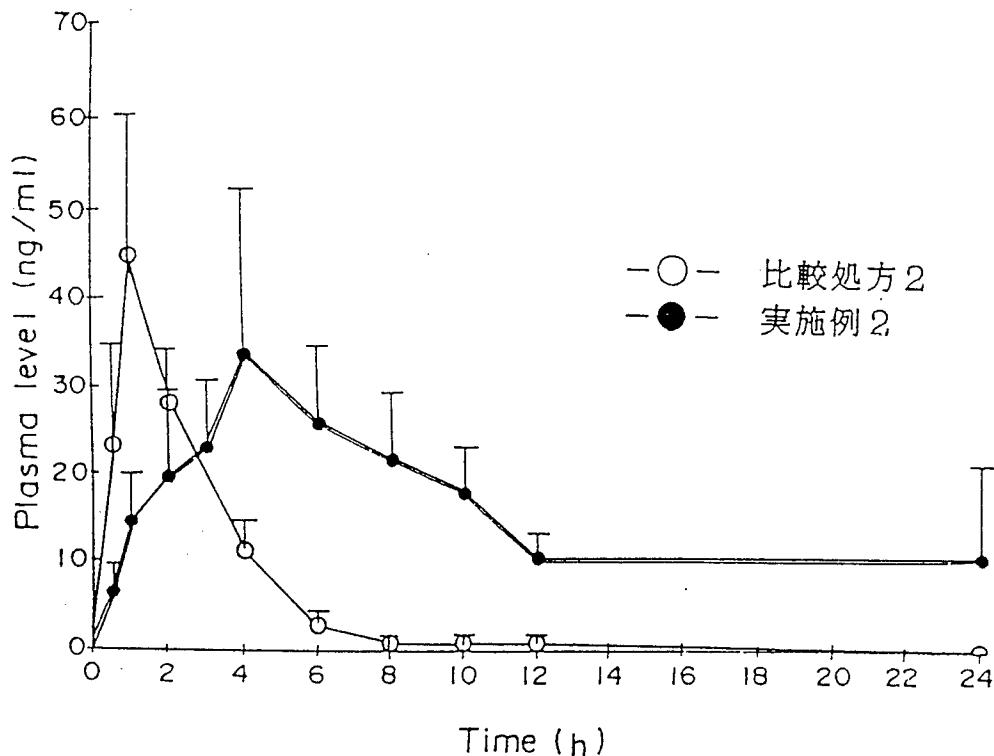
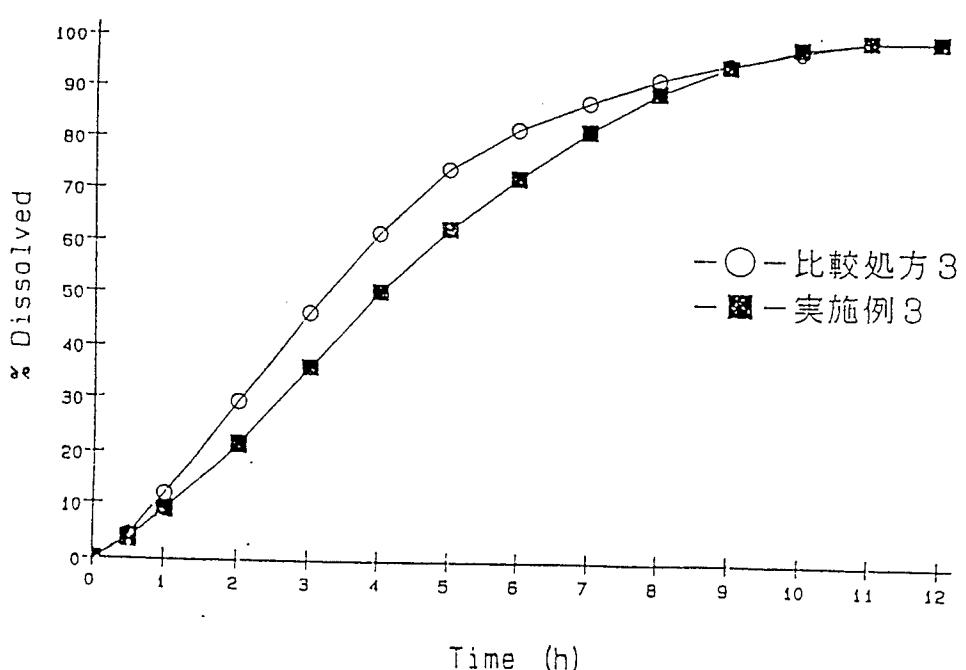


図 1 4



9 / 1 1

図 15

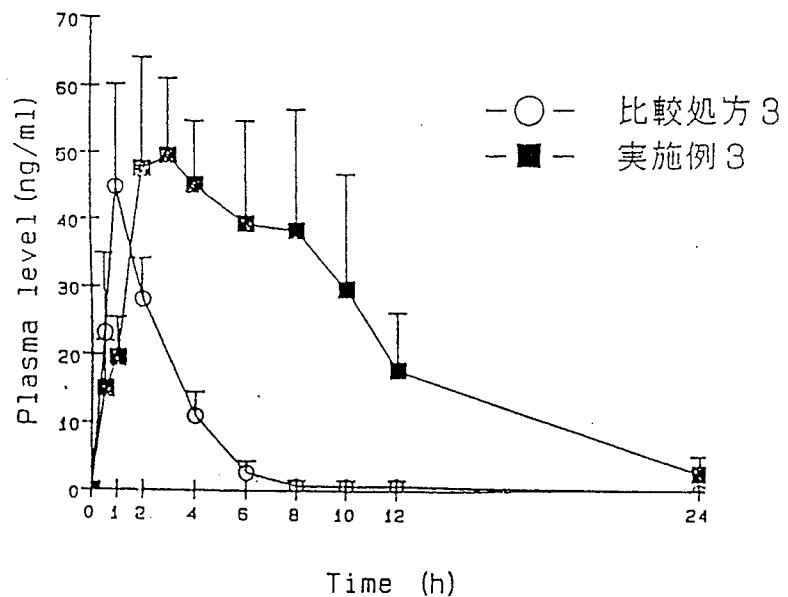
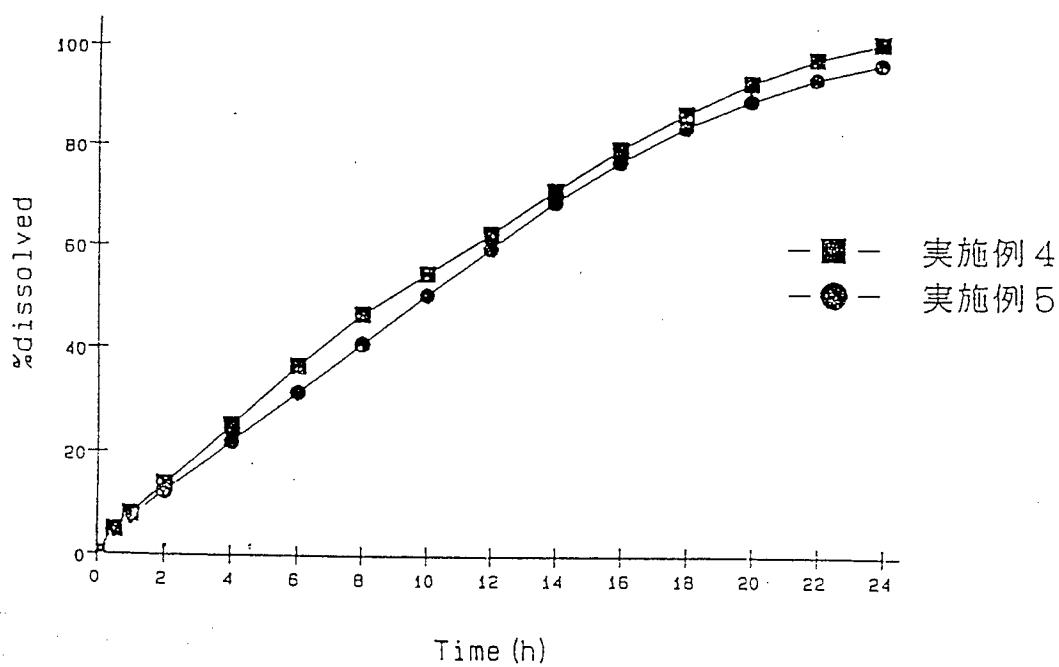


図 16



10 / 11

図17

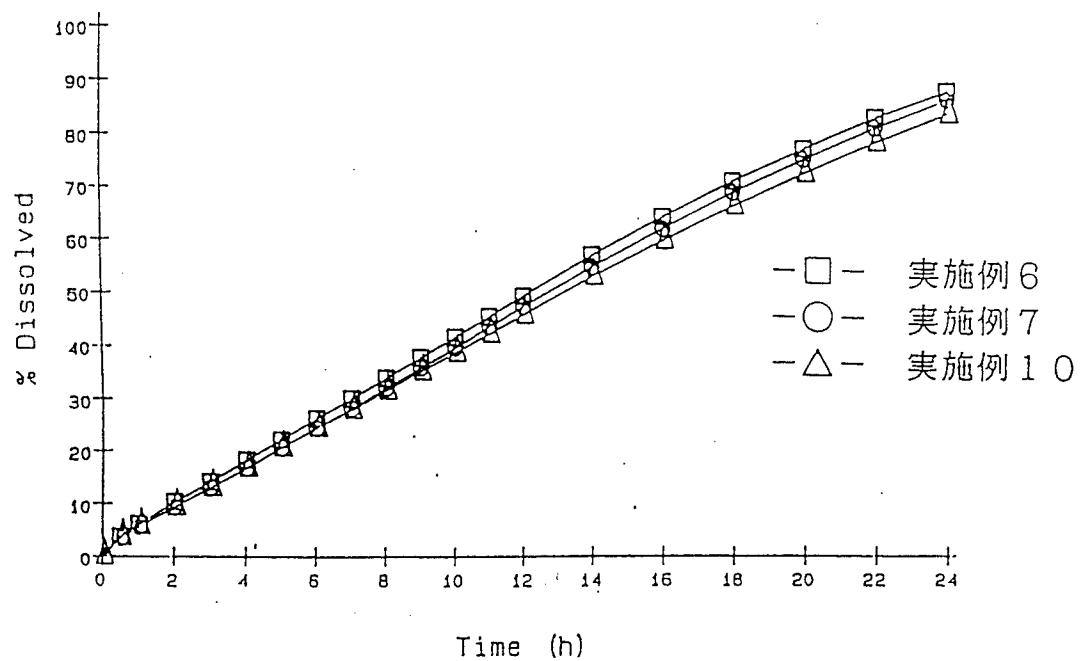
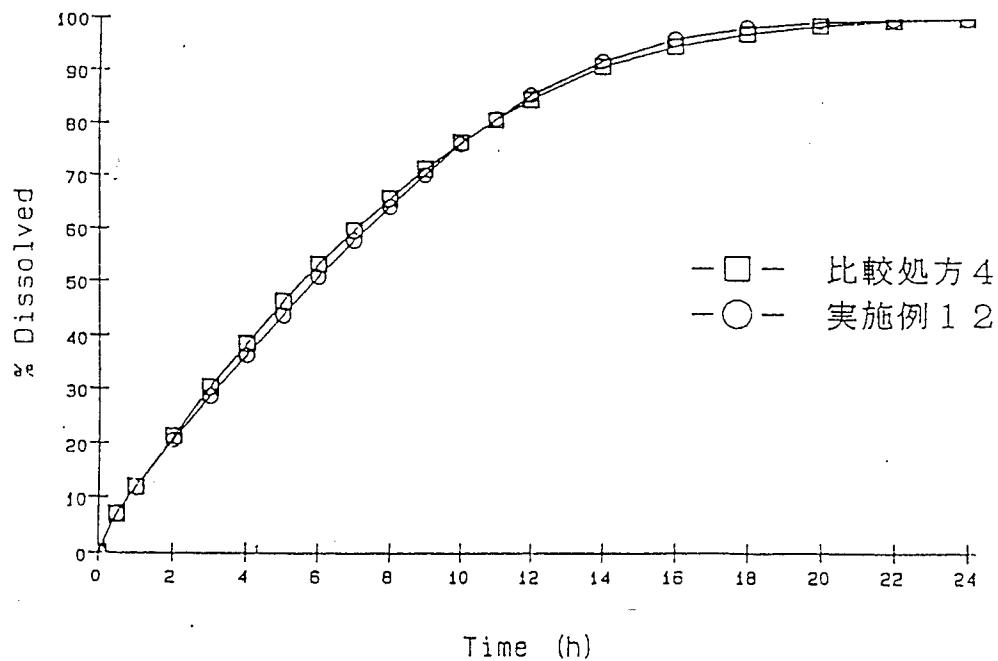
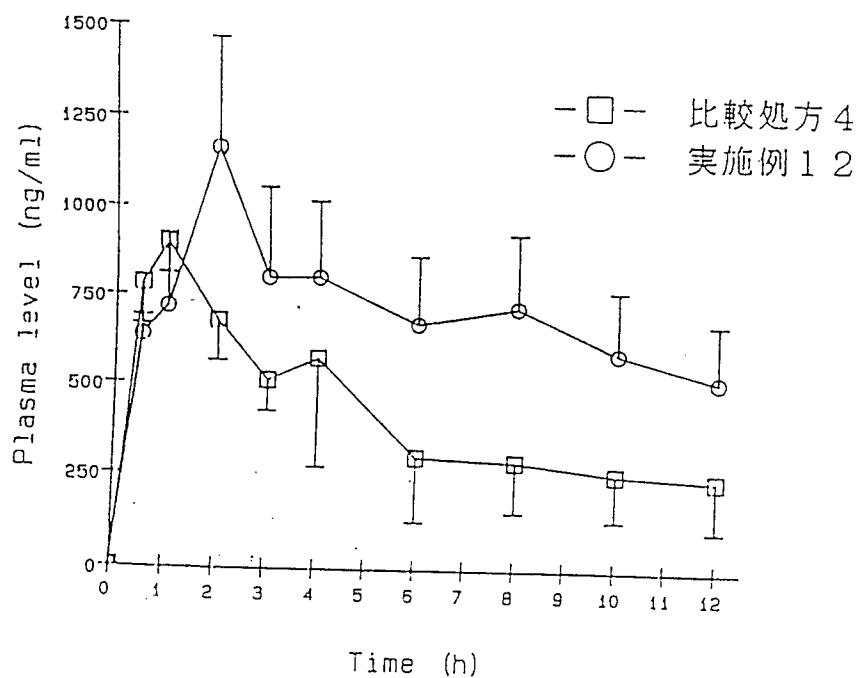


図18



1 1 / 1 1

図 19



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K9/22, A61K47/34, 47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ A61K9/20-9/42, A61K47/30-47/38, A61K31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-2119 (The Procter & Gamble Co.), January 8, 1991 (08. 01. 91), (Family: none)	1
A	JP, A, 3-34927 (Teikoku Seiyaku K.K.), February 14, 1991 (14. 02. 91), (Family: none)	1
A	JP, A, 4-501411 (Beringer Ingerheim Italia S.p.A.), March 12, 1992 (12. 03. 92), & EP, A, 366621 & US, A, 5171580	1
A	JP, A, 4-217924 (Teikoku Seiyaku K.K.), August 7, 1992 (07. 08. 92), (Family: none)	1

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 30, 1993 (30. 11. 93)

Date of mailing of the international search report

December 21, 1993 (21. 12. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁵ A61K9/22, A61K47/34, 47/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁵ A61K9/20-9/42, A61K47/30-47/38,
A61K31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 3-2119(ザ, ブロクター, エンド, ギャンブル, カンパニー), 8. 1月. 1991(08. 01. 91)(ファミリーなし)	1
A	JP, A, 3-34927(帝國製薬株式会社), 14. 2月. 1991(14. 02. 91)(ファミリーなし)	1
A	JP, A, 4-501411(ベーリンガー インゲルハイム イタリア ソチエテ ベル アツイオーニ),	1

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の
 後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために
 引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性
 又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 11. 93

国際調査報告の発送日

21. 12. 93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

後藤圭次

4 C 7 3 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	12. 3月. 1992 (12. 03. 92) & EP, A, 366621 & US, A, 5171580 J P, A, 4-217924 (帝國製薬株式会社), 7. 8月. 1992 (07. 08. 92) (ファミリーなし)	1